THOMAS P. HABIF









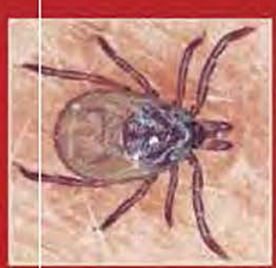
TRADUÇÃO DA 5ª EDIÇÃO

DERMATOLOGIA

CLÍNICA











UM ATLAS COLORIDO PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



MOSBY

ELSEVIER

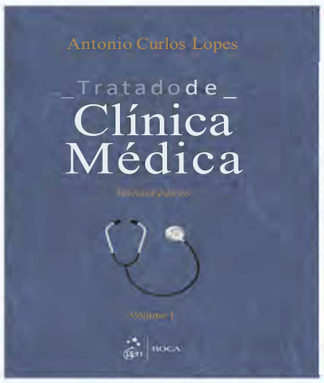


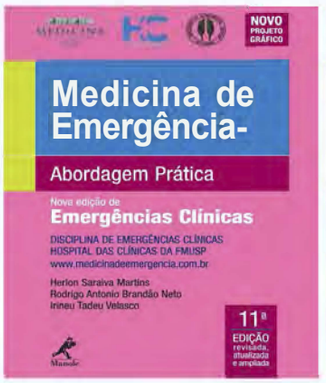
Temas material preparatório para concursos, residência e provas de título.

Dúvidas. solicitação de listagem envie um telegram para

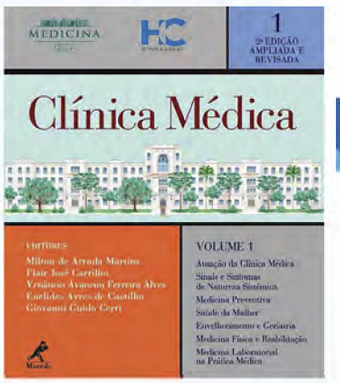
Rateio Cursos Med

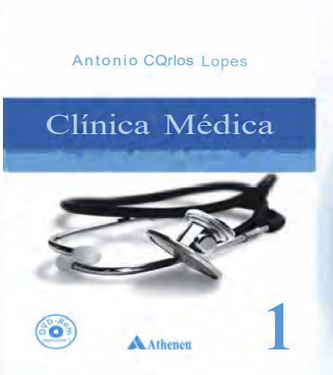
061 992891741

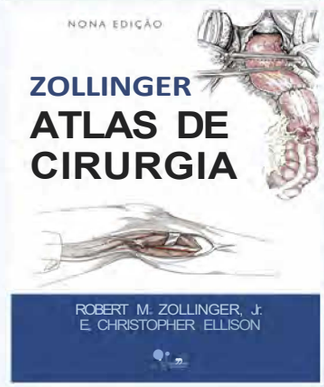




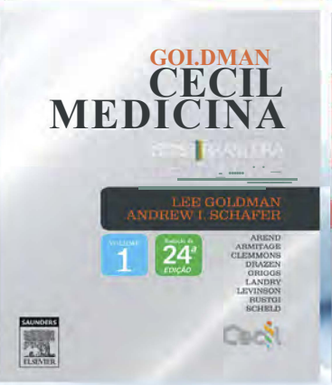












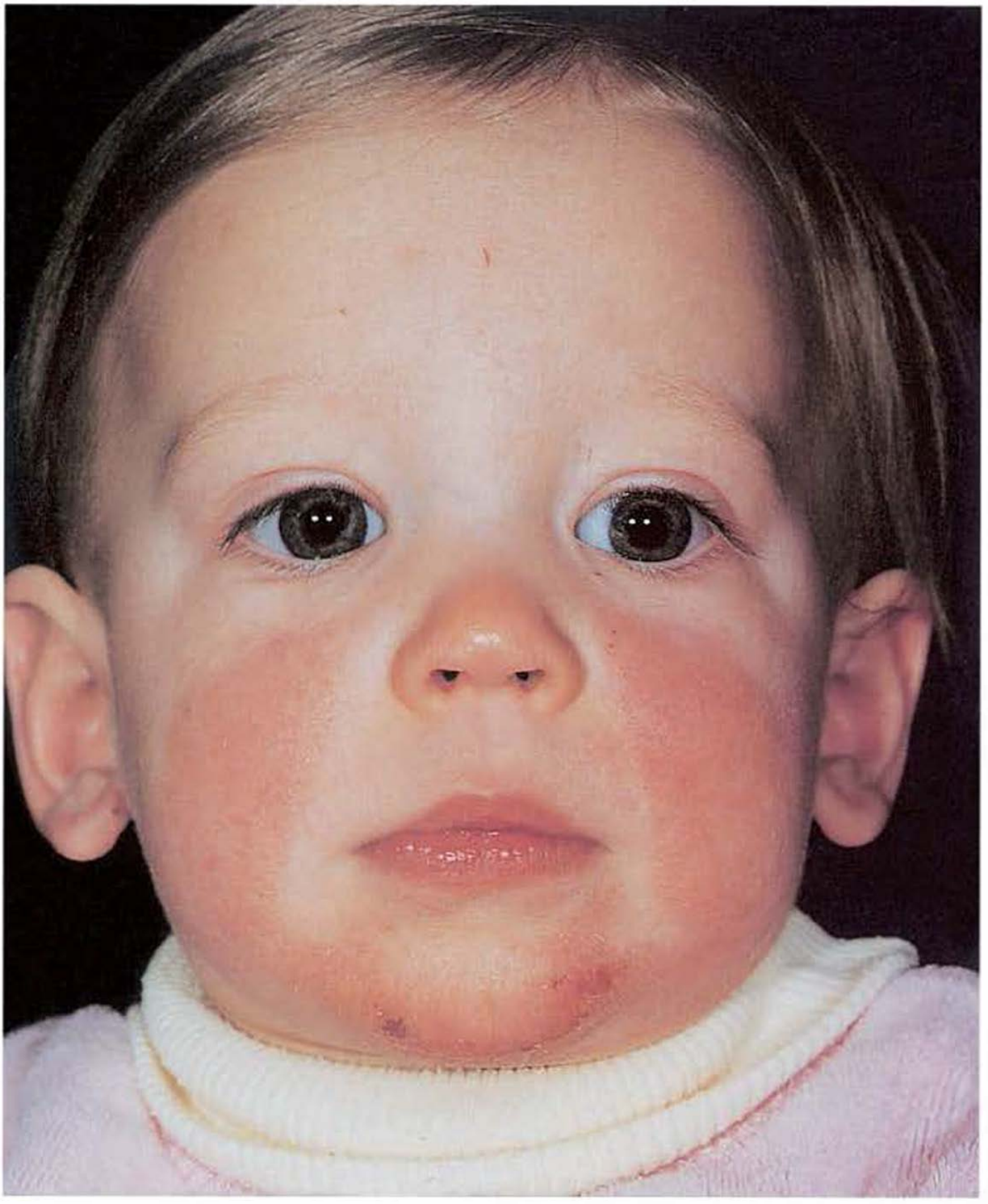




DERMATOLOGIA CLÍNICA

QUINTA EDIÇÃO

GUIA COLORIDO PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



DERMATOLOGIA CLÍNICA

QUINTA EDIÇÃO

GUIA COLORIDO PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Thomas P. Habif, MD
Adjunct Professor of Medicine (Dermatology)
Dartmouth Medical School
Hanover, NH, USA

MOSBY
ELSEVIER

© 2012 Elsevier Editora Ltda.
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Mosby – um selo editorial Elsevier Inc.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-6584-2

Copyright @ 2010, Elsevier Inc. All rights reserved.
This edition of Clinical Dermatology A Color Guide to Diagnosis and Therapy, 5th edition, by Thomas P. Habif is published by arrangement of Elsevier Inc.
ISBN: 978-07-234-3541-9

Capa
Mello e Mayer

Editoração Eletrônica
WM Design

Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
sac@elsevier.com.br

Conheça nosso catálogo completo: cadastre-se em www.elsevier.com.br para ter acesso a conteúdos e serviços exclusivos e receber informações sobre nossos lançamentos e promoções.

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

H123d

Habif, Thomas P.
Dermatologia clínica : guia colorido para diagnóstico e tratamento / Thomas P. Habif ; [tradução de Maria Inês Correa Nascimento ... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2012.
1056p. : il. ; 28 cm

Tradução de: Clinical dermatology : a color guide to diagnosis and therapy 5th ed
Inclui índice
Formato: Flash
Requisitos do sistema: Adobe Flash Player
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN 978-85-352-6584-2 (recurso eletrônico)

1. Dermatologia - Atlas. 2. Pele - Doenças - Atlas. I. Título

11-5041. CDD: 616.5
CDU: 616.5

028710

Revisão Científica e Tradução

REVISÃO CIENTÍFICA

Amanda Hertz (Caps. 5, 10 - Parte)
Médica pela Universidade Federal do Paraná
Especialização em Dermatologia pelo Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay

Andréia Pizarro Leverone (Cap. 25)
Médica Dermatologista Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Professora de Pós-Graduação em Dermatologia do IDPRDA, Santa Casa de Misericórdia

Bernard Kawa Kac (Cap. 20)
Anatomopatologista
Preceptor do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Célia Kalil (Caps. 7, 12, 19)
Dermatologista; Preceptora do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre (UFRGS)
Dermatologista do Posto de Saúde Santa Marta, Porto Alegre (RS)

Celso Tavares Sodré (Cap. 8)
Professor Auxiliar de Ensino de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro
Professor Auxiliar de Ensino de Dermatologia da Faculdade Souza Marques
Professor do Instituto de Pós-Graduação em Dermatologia Professor Azulay

Cristina Paula Salaro (Cap. 23)
Médica Dermatologista
Fellow pela Harvard University

David Rubem Azulay (Caps. 5, 10 - Parte)
Chefe Honorário do Instituto de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro
Professor Emérito da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade Federal Fluminense
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Membro Honorário da *American Association of Dermatology*

Flávio Barbosa Luz (Caps. 3, 22)
Professor Responsável pela Disciplina de Cirurgia Dermatológica da Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ)
Professor do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas (PGRJ/IPGMCC)
Doutor em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)

Leninha Valério do Nascimento (Caps. 11, 13)
Professora Titular de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Aposentada)
Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Hospital Central do Exército
Pós-Doutorado em Dermatologia no Hôpital Saint-Louis, Paris, França

Mariana Colombinie Zaniboni (Cap. 21)
Dermatologista Formada pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e pela Associação Médica Brasileira

Paulo Ricardo Criado (Caps. 6, 15, 17)
Médico Residente em Alergia e Imunologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro

Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio (Cap. 2)
Professora Associada III da Universidade de Brasília (UnB)
Chefe do Serviço Credenciado de Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, do Hospital Universitário de Brasília (HUB), UnB
Supervisora do Programa de Residência em Dermatologia do HUB, UnB

Ryssia Alvares Florião (Caps. 1, 4, 9, 14, 16, 18, 24, 26, Índice)
Doutorado e Mestrado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Ex-Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de Jacarepaguá

REVISÃO CIENTÍFICA DO MATERIAL *ON-LINE*

Ryssia Alvares Florião (Cap. 27, Apêndices A, B)
Doutorado e Mestrado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Ex-Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de Jacarepaguá

TRADUÇÃO

Ana Júlia Perrotti Garcia (Cap. 20)
Especialista em Tradução pela FFLCH-USP
Proficiency em Inglês pela Universidade de Cambridge , Inglaterra
Professora do Curso de Pós-Graduação em Tradução da Unibero-Anhanguera
Mestre em Linguística pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

Alexandre Vianna Soares (Cap. 18)
Formado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE - RJ)

Caroline Fernandes dos Santos (Caps. 1, 17, 26)
Mestre em Morfologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Doutor em Biologia Humana e Experimental pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Doutorado pela Sandwich/CAPES-PDEE, The University of Iowa, IA, USA

Denise Costa Rodrigues (Caps. 3, 4, 7, 10, 11, 12, 19, 25)
Pós-Graduada em Tradução pela Universidade de Franca (Unifran), SP
Bacharel em Tradução pela Universidade de Brasília (UnB)
Licenciada em Letras (Língua e Literatura Inglesas) pela UnB

Manuela Boleira Sieiro Guimaraes (Cap. 5)
Médica pela Faculdade de Medicina Souza Marques, RJ
Curso de Pós-Graduação em Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ)

Maria Inês Corrêa Nascimento (Cap. 2, 22)
Bacharel em Letras (Tradução Bilíngue) pela PUC/RJ

Mariana Martins Sasse (Cap. 8)
Supervisora do Ambulatório de Cosmiatria do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro
Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia

Patrícia Dias Fernandes (Caps. 9, 14, 23, Índice)
Professora Associada de Farmacologia do Programa de Desenvolvimento de Fármacos do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da UFRJ
Pós-doutora em Imunologia pelo Departamento de Imunologia da USP
Mestre e Doutora em Química Biológica pelo Departamento de Bioquímica Médica da UFRJ
Biomédica pela Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO)

Patrícia de Souza Nascimento (Cap. 21)
Professora Contratada da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Departamento de Genética

Pedro Lobato Junqueira de Moraes (Cap. 6)
Médico Residente em Alergia e Imunologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro

Renata Scavone de Oliveira (Cap. 13, 15, 16)
Médica Veterinária pela FMVZ-USP
Doutora em Imunologia pelo ICB-USP

Sérgio Jesus-Garcia (Cap. 24)
Médico pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP)
Especialista em Otorrinolaringologia

TRADUÇÃO DO MATERIAL *ON-LINE*

Ana Helena Pereira Correia Carneiro (Cap. 27)
Médica Formada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Patologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Membro da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP)

Maurício Eiji de Almeida Santos Yamashita (Apêndices A, B)
Especialista em Patologia Cirúrgica
Proficiência em Inglês pela Universidade de Cambridge
Médico pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Apresentação

Dermatologia Clínica pretende ser uma fonte prática para o médico clínico. Mais de 1.500 ilustrações são combinadas com descrições de doenças e informações terapêuticas atuais e abrangentes. Títulos em negrito são usados para facilitar o acesso rápido às informações.

ACESSO RÁPIDO AO TEXTO

1. *Índice de Distúrbios:* Uma lista de doenças, com a indicação da página do distúrbio, encontra-se nas páginas XI a XIII. Esse é o melhor ponto de partida se você conhece o diagnóstico.
2. Capítulo 1 – *Atlas de Diagnóstico Diferencial por Regiões:* Novidade da quinta edição, esta é uma seção bem extensa com referências de páginas que o ajudarão a limitar o diagnóstico diferencial.
3. Uma lista de *Corticosteroides (Tópicos)* pode ser encontrada nas páginas 1002 e 1003.
4. Um *Formulário Dermatológico* completo, antes apresentado no livro, agora pode ser encontrado *on-line* em inglês (usando suas informações de *login*), com atualizações. Este formulário e suas respectivas atualizações estão somente em inglês. Também apresentamos, nas páginas 1000 e 1001, um *Formulário de Consulta Rápida* com os medicamentos mais comumente usados.

Números PMID (Números de identificação PubMed)

As referências não são mais apresentadas no final dos capítulos. Elas foram substituídas por números PMID (letras e números em azul) e inseridas no texto. Consulte a homepage do PubMed. Certifique-se de que a caixa de busca está vazia. Digite apenas o número na linha de busca e clique em Go. Você será direcionado aos periódicos e resumos. As referências tradicionais e os números PMID são mostrados em tabelas e quadros.

Formulário Dermatológico na Internet

Cada vez mais novos agentes terapêuticos estão disponíveis. Portanto, o *Formulário Dermatológico* passou a ser *on-line*. Ele pode ser impresso e guardado como um documento separado. Será atualizado com frequência, apenas na versão em inglês.

Organização e conteúdo do texto

É usado aqui o método tradicional de organização das doenças de pele. Doenças comuns são discutidas em profundidade. São incluídas ilustrações de exemplos clássicos dessas doenças e fotografias dos seus vários estágios. Informações teóricas, mecanismos de doença e doenças raras são encontrados em livros mais abrangentes.

COMO USAR ESTE LIVRO

Alunos em sala de aula

O aluno deve estudar as lesões primárias e secundárias e observar todas as páginas do *Atlas de Diagnóstico Diferencial por Regiões* no final do Capítulo 1. Selecione algumas doenças familiares de cada lista e leia sobre elas. Obtenha uma visão geral do texto. Folheie o livro, observe as figuras e leia as legendas.

Alunos na prática clínica

Você vê anormalidades de pele todos os dias na prática clínica. Tente identificar essas doenças, ou peça auxílio. Estude todas essas doenças, especialmente os tumores, com uma lente de aumento ou uma lente ocular. Leia sobre o que você está vendo e rapidamente ganhará profundos conhecimentos.

Estude os Capítulos 20 (Tumores Benignos da Pele), 21 (Tumores Cutâneos Não Melanoma Pré-malignos e Malignos) e 22 (Nevos e Melanoma Maligno). Crescimentos de pele são comuns, e é importante reconhecer suas características.

Os médicos residentes são, na maioria das vezes, responsáveis pelo cuidado do paciente. Leia com atenção o Capítulo 2 e estude todos os aspectos do uso dos esteroides tópicos. Esses agentes são utilizados para tratar várias condições da pele. É tentador usar esses agentes como ensaio terapêutico e solicitar uma consulta apenas em casos de falha do tratamento. Os esteroides tópicos mascaram certas doenças, pioram algumas e originam outras. Não crie maus hábitos. Se você não conhece a doença, não a trate.

É um engano pensar que o diagnóstico de doença cutânea é fácil. Não faça diagnósticos precipitados. Faça um histórico, estude lesões primárias e sua distribuição, e seja ponderado e metódico. Peça ajuda. Com o tempo e a experiência, você se sentirá seguro tratando muitas doenças cutâneas comuns.

Para o médico não dermatologista

A maioria das doenças de pele é tratada por médicos que não são dermatologistas, como clínicos gerais, estagiários de enfermagem e médicos assistentes. Os clínicos envolvidos no cuidado direto ao paciente devem observar as seguintes diretrizes para o uso deste livro. Tenha o *Atlas de Diagnóstico Diferencial por Regiões*, que integra o Capítulo 1, como um guia geral. Estude sobre os esteroides tópicos em cada grupo de potência. Há um grande número de agentes no *Formulário Dermatológico* na Internet. Muitos em cada tabela contêm ingredientes similares e têm o mesmo efeito terapêutico. Desenvolva uma compilação de agentes esteroides e ganhe experiência no seu uso.

Condições inflamatórias geralmente são confusas, e, muitas vezes, as biopsias têm utilidade limitada no diagnóstico. Eczema é comum, leia os Capítulos 2 e 3. Acne é vista todos os dias, leia o Capítulo 7. O tratamento da acne proporcionará efetivamente grande ajuda para muitos pacientes jovens que se sentem muito desconfortáveis com sua aparência. O diagnóstico clínico de muitas lesões pigmentadas é complicado. Leia os Capítulos 20, 21 e 23. Não hesite em pedir ajuda. Um dermatologista pode, geralmente, fazer um diagnóstico sem a necessidade de biopsia.

Para o dermatologista

Use o *Índice de Distúrbios* para ter acesso rápido ao texto. Muitos dermatologistas usam as figuras como apoio para tranquilizar os pacientes. Examine o paciente, formule o diagnóstico e, então, mostre uma ilustração da doença a ele. Muitos observam a similaridade e se sentem confortados.

Este livro foi projetado para ser uma fonte prática. Todas as informações terapêuticas e descritivas mais atuais que fossem práticas e relevantes foram incluídas. Todos os tópicos podem ser pesquisados no Medline. No entanto, não são apresentados aqui detalhes sobre ciência básica e mecanismos complexos de doenças; estes tópicos podem ser encontrados em outras fontes. Doenças raras são encontradas em livros-texto mais extensos.

IMAGENS

As fotografias foram tiradas com câmeras fotográficas digitais e de filme. As imagens deste livro têm três fontes principais. Alan N. Binnick, MD, professor assistente adjunto de medicina (dermatologia), Dartmouth Medical School, e Lawrence B. Meyerson, professor clínico associado de dermatologia da University of Texas, Southwestern Medical School, providenciaram enormes coleções de imagens feitas em *slides*. Eu contribui com imagens digitais e em *slide*. Imagens em *slides* são, sob muitos aspectos, superiores às digitais. Cada colaborador tem mais de 30 anos de experiência como dermatologista e fotógrafo de medicina. Uma combinação dessas três coleções com mais de 23.000 imagens pode ser encontrada em www.dermnet.com.

PRODUÇÃO

Produzir um livro ilustrado é um processo complicado. Como o meu primeiro editor disse 25 anos atrás, "Se as pessoas soubessem o que envolve a produção de um livro, elas não acreditariam que ele poderia ser finalizado um dia".

O *layout* e o esquema de cada página deste livro foram feitos do "modo antigo", por corte e colagem de imagens e trechos de texto pelo projetista gráfico. O projeto gráfico de página é uma ciência e uma arte. Jeanne Genz fez o *layout* de página para todas as cinco edições deste livro. Com esta técnica não computadorizada mais antiga e mais lenta, realizada por um especialista, são produzidas páginas equilibradas e de máxima clareza. O livro final "montado" é convertido em um arquivo digital e, então, em um arquivo em pdf, que é enviado para o impressor que melhor equilibra as cores por um processo de calibração. O livro foi impresso em papel brilhante de alta qualidade. O papel brilhante retém tinta na superfície para melhorar a definição, de modo que se alcance o equilíbrio de cor e a nitidez excepcionais.

Thomas P. Habif
2009

Índice de Distúrbios

Abscessos, 356
Acantose *nigricans*, 978
Acne, 226
Acne cística, 230
Acne esteroide, 248
Acne rosácea, 256
Acrocórdon (pontos na pele), 784
Adenoma sebáceo, 988
Alopecia androgenética (feminina), 924
Alopecia androgenética (masculina), 922
Alopecia *areata*, 932
Anafilaxia induzida por exercício, 198
Angioedema, 200
Angioma cereja, 904
Angiomas em aranha, 910
Angiomatose bacilar, 615
Angioqueratoma, 904
Atrofia esteroide, 85
Blefarite (dermatite seborreica), 313
Bolhas em dedos distais, 359
Buschke-Löwenstein, condilomata gigante de, 830
Calcanhar negro, 461
Calosidades, 460
Calvície masculina, 922
Cancroide, 410
Candidíase (moniliase), 523
Carbúnculo, 356
Carcinoma de célula basal, 801
Carcinoma de célula escamosa, 824
Carcinoma superficial de célula basal, 807
Carcinoma verrugoso, 830
Celulite, 342
Celulite dissecante (foliculite), 943
Cisto digital mucoso, 907
Cisto epidermal, 796
Cisto pilar, 798
Cobertura de berço, 312
Coceira do nadador, 627
Comedões actínicos (senil), 251
Comedões senis, 251
Composto nevo, 848
Condiloma acuminata, 420
Condrodermatite nodular, 795
Delírios da parasitose, 121
Dermatite alérgica de contato, 133
Dermatite atópica, 154
Dermatite berloque, 763
Dermatite de contato, 131
Dermatite de contato irritante, 131
Dermatite de estase, 122
Dermatite de lagarta, 595
Dermatite e queimaduras do cimento, 145
Dermatite eczematosa, 91
Dermatite herpetiforme, 643
Dermatite perioral, 253
Dermatite seborreica, 312
Dermatofibroma, 787
Dermatomiosite, 692
Dermatose pustular erosiva, 946
Dermografismo, 194
Disidrose (*ponfolix*), 109
Divisão da unha distal, 965
Doença da arranhadura do gato, 614
Doença de Bowen, 821
Doença de Cowden, 996
Doença de Grover, 334
Doença de Kawasaki, 560
Doença de Lyme, 600
Doença de Mucha-Habermann (PLEVA), 332
Doença de Paget da mama, 843
Doença de Schamberg, 740
Doença do soro, 210
Doença extramamária de Paget, 844
Doença mão-pé-boca, 547
Ectima gangrenoso, 370
Eczema asteatoico (xerose), 110
Eczema craquelê, 110
Eczema de mão, 100
Eczema herpético, 473
Eczema numular, 104, 111
Eflúvio telógeno, 920
"*En coup de sabre*", 709
Envenenamento por coral, 631
Epidermólise bolhosa adquirida, 661
Epidermólise bolhosa simples, 664
Epidermólise distrófica bolhosa, 664
Era venenosa, 138
Erisipela, 342
Erisipeloide, 359
Eritema *ab igne*, 775
Eritema *elevatum diutinum*, 737
Eritema infeccioso (quinta doença), 553
Eritema multiforme, 710
Eritema nodoso, 720
Eritema tóxico do neonato, 670
Eritrasma, 501
Eritroderma esfoliativo, 578
Eritroplasia de Queyrat, 823
Erupção de banhista do mar, 628
Erupção fixa a fármaco, 576
Erupção rastejante, 625
Erupções a fármacos, 568
Erupções polimorfas à luz, 750
Escleroderma, 700
Esclerose tuberosa, 987
Escoriações neuróticas, 120
Estria, 88
Exantema súbito (roséola infantil), 556
Exantemas virais, 558
Febre escarlate, 549
Febre maculosa das Montanhas Rochosas, 610
Fogo e picadas, 626

Índice de Distúrbios

Foliculite, 351
Foliculite descalvante, 942
Foliculite em tufos, 945
Foliculite por *Pseudomonas*, 363
Formigas, 626
Furúnculo (tumor), 356
Gonorreia, 413
Granuloma anular, 976
Granuloma de piscina, 379
Granuloma inguinal (donovanose), 412
Granuloma piogênico, 906, 971
Hemangioma capilar (lobular), 906
Hemangioma cavernoso, 896
Hemangioma da infância, 892
Herpes simples, 467
Herpes-zóster, 479
Hidradenite supurativa, 260
Hiperplasia sebácea, 799
Hipomelanose idiopática da gota, 769
Hirsutismo, 926
Ictiose vulgar, 167
Impetigo, 336
Impetigo bolhoso, 336
Intertrigo, 501
Isotretinoína, 243
Lago venoso, 905
Larva *migrans* cutânea, 625
Leishmaniose, 632
Lentigo (pontos hepáticos), 771
Lentigo maligno, 868
Leuconiquia, 964
Leucoplasia, 829
Leucoplasia pilosa, 451
Linfangioma circunscrito, 905
Linfoma cutâneo de célula T, 832
Linhas de Beau, 551, 966
Líquen escleroso, 327
Líquen plano, 320, 940
Líquen plano vaginal, 324
Líquen simples crônico, 104, 115
Lúpus eritematoso, 678
Lúpus eritematoso discoide cutâneo crônico, 682, 939
Lúpus eritematoso sistêmico, 688
Mácula melanocítica labial, 856
Manchas da pele (acrocórdon), 784
Mastocitose, 211
Melanoma de espalhamento superficial, 864
Melanoma juvenil benigno (*nevo de Spitz*), 855
Melanoma lentiginoso acral, 870
Melanoma maligno, 860
Melanose pustular neonatal transitória, 670
Melasma, 772
Meningococcemia, 371
Metotrexato, 287
Micose fungoide, 832
Miíase, 622
Milia, 251
Miliária rubra, 263
Molusco contagioso, 428, 465
Mordeduras, 616
Mordida de cachorro, 616
Mordida de gato, 616
Mordidas de animal, 616
Morfeia, 707
Necrobiose lipoídica, 975
Necrólise epidérmica tóxica, 717
Neuralgia pós-herpética, 489
Neurofibromatose de von Recklinghausen, 983
Nevo anêmico, 770
Nevo azul, 856
Nevo congênito, 850
Nevo de Becker, 854
Nevo de junção, 848
Nevo de Spitz, 855
Nevo dermal, 848
Nevo displásico (nevo atípico), 856
Nevo epidermal, 792
Nevo *flammeus* (colorações de vinho do Porto), 898
Nevo halo, 855
Nevo lentiginoso pontilhado, 853
Nevo sebáceo, 794
Onicólise, 962
Onicomicose (infecções fúngicas das unhas), 956
Onicomicose branca superficial, 958
Otite externa, 366
Panarício herpético, 955
Pápulas penianas peroladas, 423
Papulose bowenoide, 427
Paralisia por picada de carrapato, 613
Paroníquia, 953
Pediculose, 590
Pênfigo, 647
Pênfigo crônico familiar benigno, 662
Penfigoide, 655
Penfigoide bolhoso, 655
Penfigoide cicatricial, 658
Perlèche, 536
Pés rachados e fissurados, 113
Picadas da aranha marrom reclusa, 598
Picadas da aranha viúva negra, 596
Picadas de abelha, 620
Picadas de aranhas, 596
Picadas de insetos, 620
Pioderma gangrenoso, 737
Piolho, 590, 592
PLEVA (doença de Mucha-Habermann), 332

Índice de Distúrbios

Poiquilodermia, 837
Poiquilodermia vascular atrófica, 837
Ponfólide (disidrose), 109
Pontos café com leite, 774, 983
Porfiria cutânea tardia, 756
Protoporfiria eritropoiética, 760
Prurido aquagênico, 199
Prurido nodular, 119
Pseudofoliculite da barba, 352
Pseudopelado, 941
Pseudoporfíria, 758
Psoríase, 264
Psoríase eritrodérmica, 269
Psoríase gutata, 268
Psoríase pustular, 269
Ptiríase alba, 170
Ptiríase liquenoide crônica, 333
Ptiríase rósea, 316
Ptiríase rubra pilar, 309
PUPPP, 207
Púrpura de Henoch-Schönlein, 730
Queilite actínica, 818
Queilite angular, 536
Queimadura de sol, 747
Queloide, 788
Queratoacantoma, 790
Queratoderma blenorrágico, 272
Queratólise esfoliativa, 105
Queratólise pontual, 498
Queratose actínica, 812
Queratose arsenical, 824
Queratose de estuque, 784
Queratose pilaris, 168
Queratose seborreica, 776
Quinta doença (eritema infeccioso), 553
Reação dermatofítica, 109, 496
Rosácea, 256
Rosácea esteroide, 82
Roséola infantil (exantema súbito), 556
Rubéola, 552
Sarampo, 544
Sarampo germânico, 552
Sarcoma de Kaposi, 907
Sarna, 582
Sicose da barba, 354
Sífilis, 396
Sífilis congênita, 403
Síndrome da pele escaldada estafilocócica, 360
Síndrome da telangiectasia nevoide unilateral, 912
Síndrome da unha amarela, 967
Síndrome da urticária de contato, 207
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé, 998
Síndrome de CREST, 704
Síndrome de Gardner, 997
Síndrome de Muir-Torre, 997
Síndrome de Sézary, 840
Síndrome de Stevens-Johnson, 714
Síndrome de Sturge-Weber, 902
Síndrome de Sweet, 734
Síndrome do babuíno, 144
Síndrome do carcinoma nevoide de célula basal, 808
Síndrome do choque tóxico, 566
Síndromes nevos atípicos, 856
Siringoma, 800
Telangiectasia macular eruptiva persistente, 214
Telangiectasia, 910
Tinea amiantacea, 312
Tinea barbae, 517
Tinea capitis, 509
Tinea corporis, 502
Tinea cruris, 499
Tinea gladiadorum, 504
Tinea incognito, 88, 508
Tinea pedis, 495
Tinea versicolor, 537
Trichomonas vaginalis, 391, 526
Tricomicose axilar, 946
Tricotilomania, 936
Tronco do nevo balnear, 852
Úlceras arteriais na perna, 124
Úlceras de estase (venosa), 124
Úlceras venosas, 124
Unhas de Terry, 968
Uretrite, 390, 417
Urticária, 181
Urticária ao frio, 198
Urticária aquagênica, 195
Urticária colinérgica, 197
Urticária de pressão, 196
Urticária pigmentosa, 212
Vaginose, bacteriana, 391
Varicela, 474
Vasculite, 722
Vasculite de hipersensibilidade, 727
Vasculite de pequeno vaso, 726
Vasculite leucocitoclástica, 727
Vasculite urticarial, 209
Verruga genital, 419
Verrugas, 454
Verrugas genitais, 419
Verrugas plantares, 460
Vitiligo, 764
Xantelasma, 981
Xantomas, 980
Xantomas eruptivos, 982
Xerose, 110

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Sumário

Apresentação ..... ix a x
Índice de Distúrbios ..... xi a xiii

1 Princípios de Diagnóstico e Anatomia 1

Anatomia da pele 1
Diagnóstico da doença cutânea 2
Lesões cutâneas primárias 3
Lesões cutâneas secundárias 12
Lesões cutâneas especiais 17

Atlas de diagnóstico diferencial por regiões 19

2 Terapia e Corticosteroides Tópicos 75

Terapia tópica 75
Corticosteroides tópicos 77

3 Eczema e Dermatite das Mãos 91

Estágios de inflamação eczematosa 91
Eczema das mãos 100
Eczema: várias apresentações 110
Pés rachados e fissurados 113
Dermatoses autoinfligidas 115
Parasitose psicogênica 121
Dermatite de estase e ulceração venosa: síndromes pós-flebíticas 122

4 Dermatite de Contato e Teste Cutâneo de Contato 130

Dermatite de contato irritativa 131
Dermatite de contato alérgica 133
Diagnóstico de dermatite de contato 148

5 Dermatite Atópica 154

Patogênese e Imunologia 156
Aspectos clínicos 156
Características associadas 167
Fatores desencadeantes 172
Tratamento da dermatite atópica 172

6 Urticária e Angioedema 181

Aspectos clínicos 182
Fisiopatologia 185
Avaliação inicial de todos os pacientes com urticária 186
Urticária aguda 186
Urticária crônica 188
Tratamento da urticária 191
Urticárias Físicas 194
Angioedema 200
Síndrome de urticária de contato 207
Pápulas e placas urticadas pruriginosas da gravidez 207
Urticária-vasculite 209
Doença do soro 210
Mastocitose 211

7 Acne, Rosácea e Distúrbios Relacionados 217

Acne 217
Cirurgia para acne 252
Dermatite perioral 253
Rosácea (acne rosácea) 256
Hidradenite supurativa 260
Miliária 263

8 Psoríase e Outras Doenças Papuloescamosas 264

Psoríase 264
Pitiríase rubra pilar 309
Dermatite seborreica 312
Pitiríase rósea 316
Líquen plano 320
Líquen escleroso e atrófico 327
Pitiríase liquenoide 332
Doença de Grover 334

9 Infecções Bacterianas 335

Infecções da pele 335
Foliculite 351
Furúnculos e carbúnculos 356
Erisipeloide 359
Dactilite distal bolhosa 359
Síndrome da pele escaldada estafilocócica 360

Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* 363
Meningococcemia 371
Micobactéria não tuberculosa 379

10 Infecções Bacterianas Sexualmente Transmissíveis 382

Apresentações da doença sexualmente transmissível 382
Úlceras genitais 385
Sífilis 396
Doenças sexualmente transmissíveis raras 408
Doenças caracterizadas por uretrite e cervicite 413

11 Infecções Virais Sexualmente Transmissíveis 419

Verrugas genitais 419
Papulose bowenoide 427
Molusco contagioso 428
Herpes simples genital 431
Síndrome da imunodeficiência adquirida 444

12 Verrugas, Herpes Simples e Outras Infecções Virais 454

Verrugas 454
Molusco contagioso 465
Herpes simples 467
Varicela 474
Herpes zóster 479

13 Infecções Fúngicas Superficiais 491

Infecções fúngicas superficiais 491
Candidíase (moniliase) 523
Tinea versicolor 537

14 Exantemas e Erupções por fármacos 541

Exantemas 544
Erupções por farmácos: padrões clínicos e fármacos mais frequentemente causadores de reações cutâneas 570
Erupções por fármacos 575

15 Infestações e Mordeduras 581

Escabiose 582
Pediculose 590
Dermatite por largatas 594
Aranhas 596
Carrapatos 600
Doença da arranhadura do gato e enfermidades relacionadas 614
Mordeduras humanas e de animais 616
Insetos com ferrão 620
Insetos sugadores 621
Erupção por larva *migrans* 625
Formigas 626
Dermatite associada à natação 627
Leishmaniose 632

16 Doenças Vesiculares e Bolhosas 635

Bolhas 635
Diagnóstico das doenças bolhosas 638
Dermatite herpetiforme e dermatose bolhosa por IgA linear 642
Bolhas em indivíduos diabéticos 646
Pênfigo 647
Doença semelhante a penfigoide 661
Pênfigo familiar crônico benigno 662
Epidermólise bolhosa 664
O neonato com bolhas, pústulas, erosões e ulcerações 665

17 Doenças do Tecido Conjuntivo 671

Doenças autoimunes 671
Doenças do tecido conjutivo 672
Lúpus eritematoso 678
Dermatomiosite e polimiosite 692
Esclerodermia 700

18 Síndromes de Hipersensibilidade e Vasculite 710

Síndromes de hipersensibilidade 710
Eritema multiforme 710
Espectro patológico da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica 714
Eritema nodoso 720
Vasculite 722
Vasculite de pequenos vasos 726
Dermatosas neutrofílicas 734
Doenças de Schamberg 740

19 Doenças Relacionadas com a Luz e Transtornos da Pigmentação 741

Fotobiologia 741
Pele danificada pelo sol 743
Bronzeado e queimadura solar 747
Proteção solar 747
Erupção polimorfa à luz 750
Hidroa estival e hidroa vaciniforme 752
Porfirias 754
Reações fototóxicas 761
Fotoalergia 764
Distúrbios de hipopigmentação 764
Distúrbios de hiperpigmentação 771

20 Tumores Benignos da Pele 776

Queratose seborreica 776
Estucoqueratoses 784
Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos 784
Dermatose papulosa nigra 786
Corno cutâneo 786
Dermatofibroma 787
Cicatrizes hipertróficas e queloides 788
Queratoacantoma 790
Nevo epidérmico 792
Nevo sebáceo 794
Condrodermatite nodular da hélice 795
Cisto epidérmico 796
Cisto pilar (triquilemal) 798
Hiperplasia sebácea senil 799
Siringoma 800

21 Tumores Cutâneos Não Melanoma Pré-malignos e Malignos 801

Carcinoma basocelular 801
Ceratose actínica 812
Carcinoma de células escamosas *in situ* 820
Doença de Bowen 821
Eritroplasia de Queyrat 823
Ceratose arsenical e outras doenças cutâneas arsenicais relacionadas 824
Carcinoma de células escamosas 824
Leucoplasia 829
Carcinoma verrugoso 830
Linfomas cutâneos primários 831
Linfomas cutâneos de células T 832
Doença de Paget da mama 843
Doença de Paget extramamária 844
Mestástase cutânea 845

22 Nevos e Melanoma Maligno 847

Nevos melanocíticos 847
Melanoma maligno 860
Manejo do melanoma 872
Estadiamento e prognóstico 875
Tratamento do lentigo maligno 879
Dermatoscopia 880

23 Tumores Vasculares e Malformações 891

Lesões vasculares congênitas 891
Lesões vasculares adquiridas 904
Telangiectasias 910

24 Doenças do Cabelo 913

Anatomia 913
Fisiologia 915
Avaliação da queda de cabelos 917
Queda generalizada de cabelos 920
Queda localizada de cabelos 922
Tricomicose 946

25 Doenças das Unhas 947

Anatomia e fisiologia 947
Variações normais 950
Distúrbios ungueais associados a doença da pele 951
Distúrbios adquiridos 953
A unha e as doenças internas 966
Cor e alterações induzidas por fármacos 969
Anomalias congênitas 969
Tumores 970

26 Manifestações Cutâneas de Doença Interna 974

Manifestações cutâneas do diabetes melito 974
Acantose *nigricans* 978
Xantomas e dislipoproteinemia 980
Neurofibromatose 983
Esclerose tuberosa 987
Câncer interno e doença da pele 990
Síndrome do câncer familiar 990

Formulário de Consulta Rápida ..... 1000 e 1001
Corticosteroides (tópicos) ..... 1002 e 1003
Índice 1005

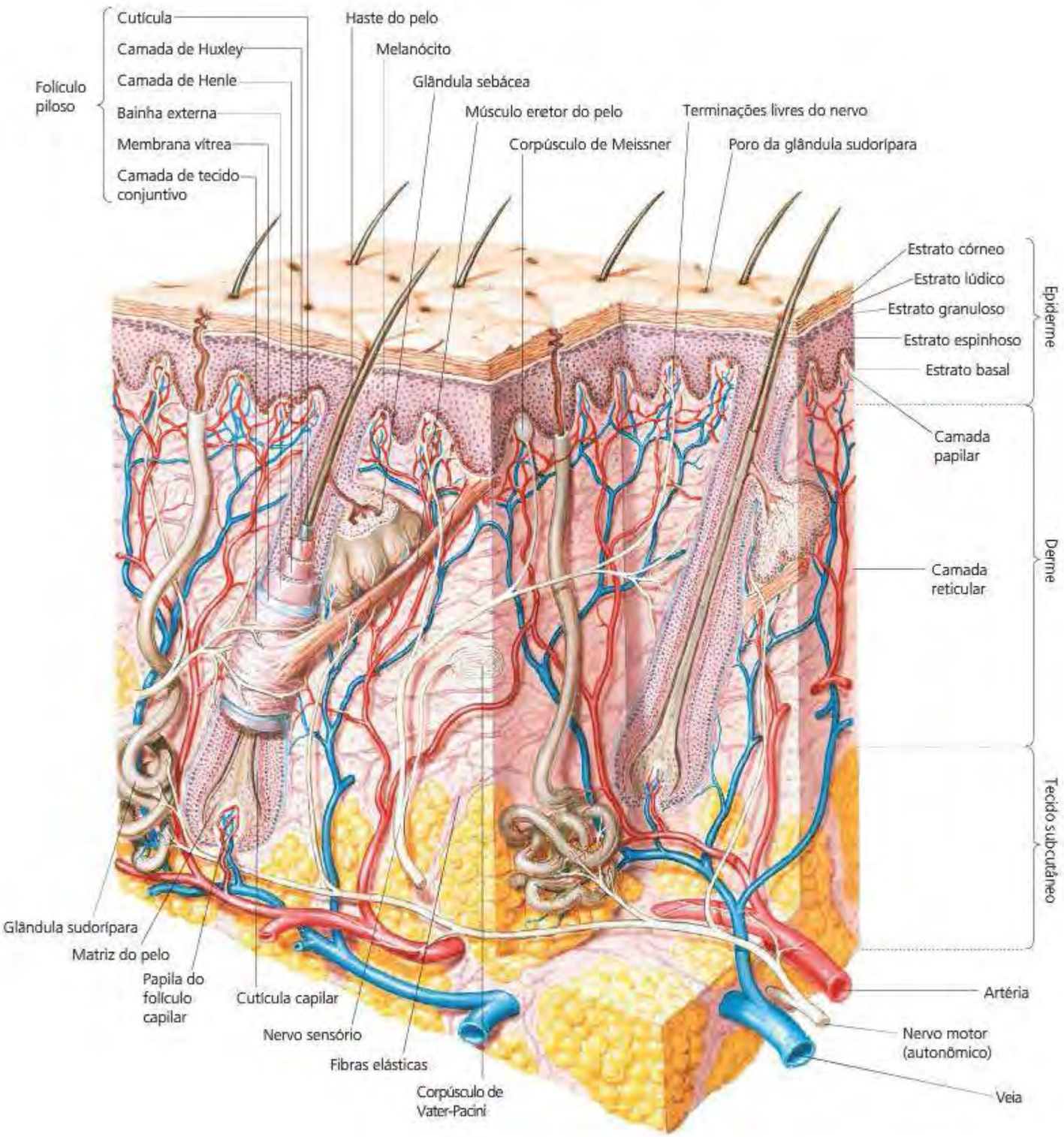
CONTEÚDO DISPONÍVEL APENAS *ON-LINE*

27 Procedimentos Cirúrgicos Dermatológicos

Profilaxia antibiótica
Anestesia local
Hemostasia
Cicatrização de feridas
Biópsia da pele
Eletrodissecção e curetagem
Curetagem
Dissecção romba
Criocirurgia
Extração de cistos
Cirurgia micrográfica de Mohs
***Peelings* químicos**
Preenchimentos dérmicos e subdérmicos
Lipoaspiração
Lasers
Toxina botulínica

Apêndice A Bioterrorismo
Apêndice B Dermatologia e o Paciente que Retorna de Viagem Recente

ANATOMIA DA PELE



(*Copyright* 1967, CIBA Pharmaceutical Company, Divisão da CIBA-GEIGY Corporation. Reimpresso com permissão de Clinical Symposia. Ilustrado por Frank H. Netter, M.D. Todos os direitos reservados.)

Capítulo 1

Princípios de Diagnóstico e Anatomia

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Anatomia da pele**
  - Epiderme
  - Derme
  - Nervos da derme e vascularização
- **Diagnóstico da doença cutânea**
  - Uma abordagem sistemática
  - Técnica de examinação
  - Abordagem para o tratamento
  - Lesões cutâneas primárias
  - Lesões cutâneas secundárias
  - Lesões cutâneas especiais
- **Diagnóstico diferencial por regiões**

ANATOMIA DA PELE

A pele é dividida em três camadas: epiderme, derme e o tecido subcutâneo. A pele é mais espessa na superfície dorsal e extensora do que nas superfícies ventral e flexora.

Epiderme

A epiderme é a porção mais externa da pele; ela consiste em epitélio estratificado pavimentoso. A espessura da epiderme varia de 0,05 mm nas pálpebras a 1,5 mm na palma da mão e na planta do pé. A anatomia microscópica da junção dermoepidérmica é complexa; ela é discutida em detalhes no Capítulo 16. A camada mais interna da epiderme consiste em uma única fileira de células colunares denominadas células basais. As células basais se dividem para formar os queratinócitos, que compreendem a camada espinhosa. As células da camada espinhosa se conectam umas às outras por meio de pontes intercelulares ou espinhos, que se mostram histologicamente na forma de linhas entre as células. Os queratinócitos sintetizam proteínas insolúveis, as quais permanecem no interior das células e por fim se tornam o principal componente da camada externa (o estrato córneo). As células continuam a se achatar e seu citoplasma aparece granular (estrato granuloso); elas finalmente morrem conforme atingem a superfície para formar o estrato córneo. Existem três tipos de células ramificadas na epiderme: o melanócito, que sintetiza pigmento (melanina); as células de Langerhans, que servem como um elemento de linha de frente nas reações imune da pele; e as células de Merkel, cuja função ainda não é claramente definida.

Derme

A derme varia em espessura de 0,3 mm na pálpebra a 3,0 mm no dorso; ela é composta de três tipos de tecido conjuntivo: colágeno, tecido elástico e fibras reticulares. A derme é dividida em duas camadas: a camada superior mais delgada, denominada camada papilar, que é composta de fibras colágenas delgadas organizadas de forma aleatória; a camada inferior espessa, denominada camada reticular, que se estende da base da camada papilar até o tecido subcutâneo e é composta de fibras colágenas espessas que estão organizadas de forma paralela à superfície da pele. Os histiócitos são macrófagos transitórios que acumulam hemossiderina, melanina e restos gerados pelo processo inflamatório. Os mastócitos, localizados primariamente ao redor dos vasos sanguíneos, sintetizam e secretam histamina e heparina.

Nervos da derme e vascularização

As sensações de tato e pressão são recebidas pelos corpúsculos de Meissner e corpúsculos de Vater-Pacini. As sensações de dor, coceira e temperatura são recebidas pelas terminações nervosas não mielinizadas da derme papilar. Uma pequena intensidade de estimulação criada pela inflamação causa coceira, enquanto uma grande intensidade de estimulação causa dor. Assim, o ato de coçar converte a sensação intolerável da coceira na sensação mais tolerável de dor e elimina o prurido.

O sistema nervoso autônomo fornece a inervação motora da pele. As fibras adrenérgicas inervam os vasos sanguíneos (vasoconstrição), os músculos eretores do pelo e as glândulas apócrinas. As fibras autônomas para as glândulas écrinas de secreção sudorípara são colinérgicas. A glândula sebácea é regulada pelo sistema endócrino e não é inervada por fibras autônomas. A anatomia do folículo piloso é descrita no Capítulo 24.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CUTÂNEA

O que poderia ser mais fácil do que o diagnóstico da doença de pele? A patologia está diante de seus olhos! Por que então os não dermatologistas têm tanto problema na interpretação do que estão vendo?

Existem três razões. Em primeiro lugar, há literalmente centenas de doenças de pele. Em segundo lugar, uma única entidade pode variar em sua aparência. Uma queratose seborreica comum, por exemplo, pode apresentar uma superfície lisa, áspera ou erodida e uma borda que é uniforme ou tão irregular quanto à de um melanoma. Em terceiro lugar, as doenças de pele são dinâmicas e mudam em sua morfologia. Muitas doenças passam por um processo de evolução: o herpes simples pode começar como uma pápula vermelha, evoluir para uma bolha e então se tornar uma erosão que sara com cicatrização. Se centenas de entidades podem variar individualmente em aparência e evoluir em diversos estágios, então é necessário reconhecer milhares de permutações para diagnosticar as entidades cutâneas confiantemente. O que a primeira vista parecia ser simples de diagnosticar pode posteriormente parecer simplesmente impossível.

A dermatologia é uma especialidade orientada morfologicamente. Assim como em outras especializações, a história médica é importante; entretanto, a habilidade de interpretar o que é observado é ainda mais importante. O diagnóstico da doença de pele deve ser abordado de forma ordenada e lógica. A tentação em se fazer julgamentos rápidos após uma apressada observação deve ser controlada.

Uma abordagem sistemática

A abordagem recomendada ao paciente com doença de pele é a seguinte:

- **Histórico.** Obtenha um histórico resumido, notando duração, frequência de aparecimento, localização, sintomas, histórico familiar, alergias, ocupação e tratamento prévio.
- **Distribuição.** A extensão da erupção deve ser determinada com o paciente completamente despido.
- **Lesão primária.** Determine a lesão primária. Examine as lesões cuidadosamente; uma lente de mão é um acessório útil para estudar as lesões cutâneas. Determine a natureza de todas as lesões secundárias ou lesões especiais.
- **Diagnóstico diferencial.** Formule um diagnóstico diferencial.
- **Testes.** Obtenha uma biopsia e realize testes laboratoriais como uma biopsia de pele, exame com hidróxido de potássio para fungos, raspagem da pele para escabiose, coloração de Gram, cultura de fungos e bactérias, citologia (teste de Tzanck), exame com lâmpada de Wood, teste de remendo, exame de campo escuro e testes de sangue.

Técnica de examinação

DISTRIBUIÇÃO. A pele deve ser analisada sistematicamente. Uma varredura com os olhos sobre áreas extensas é ineficiente. É mais produtivo dividir mentalmente a superfície da pele em diversas seções e cuidadosamente estudar cada seção. Por exemplo, no estudo da face, examine a área ao redor de cada olho, o nariz, a boca, as bochechas e a têmpora.

Durante uma examinação, os pacientes podem mostrar pequenas áreas de sua pele, dizer ao médico que o resto das erupções parece igual àquela e esperar um diagnóstico imediato. O resto das erupções pode ou não parecer igual. Os pacientes com erupções devem receber um exame de pele completo para determinar a distribuição e confirmar o diagnóstico. As decisões acerca da quantidade de medicação a administrar requerem a visualização do panorama geral. Muitos dermatologistas agora defendem um exame de pele completo para todos os seus pacientes. Devido a uma conscientização de que alguns pacientes não se sentem confortáveis ao se despir completamente quando possuem um pedido específico como o tratamento de uma verruga plantar, outro grupo de dermatologistas defende uma abordagem caso a caso.

LESÕES PRIMÁRIAS E CARACTERÍSTICAS DA SUPERFÍCIE. As lesões devem ser examinadas cuidadosamente. Manter o paciente em pé de costas e visualizar o processo da doença fornece uma informação valiosa sobre sua distribuição. A examinação de perto com um instrumento amplificador fornece muito mais informação. A lesão primária frequentemente é identificada e o diagnóstico é confirmado nesta etapa. O médico deve aprender as características da superfície de todas as entidades comuns e ganhar experiência pelo exame das entidades conhecidas. Uma pápula cor de carne pode ser uma verruga, uma hiperplasia sebácea ou um carcinoma de células basais. As características superficiais de diversas lesões estão ilustradas neste livro.

Abordagem para o tratamento

Muitas doenças de pele podem ser administradas com sucesso com os diversos agentes e técnicas disponíveis. Se o diagnóstico não foi estabelecido, então medicamentos não devem ser prescritos; isto se aplica particularmente à prescrição de esteroides tópicos. Alguns médicos ficam tentados a experimentar várias medicações e, se o tratamento falha, encaminham o paciente para um especialista. Esta não é uma forma lógica ou eficiente de praticar a medicina.

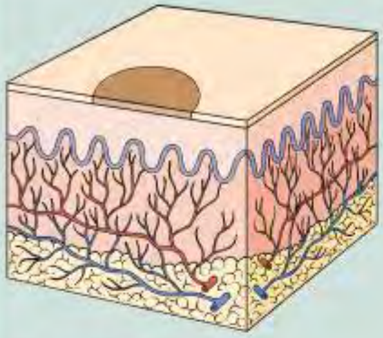
Lesões primárias

A maioria das doenças de pele começa com uma lesão básica que é denominada lesão primária. A identificação da lesão primária é a chave para a interpretação e descrição acuradas da doença cutânea. Sua presença fornece a orientação inicial e permite a formulação de um diagnóstico diferencial. As definições das lesões primárias e de seus diagnósticos diferenciais estão listadas e ilustradas nas págs. xxx.

Lesões secundárias

As lesões secundárias se desenvolvem durante o processo evolutivo da doença de pele ou são geradas pelo ato de coçar ou por infecções. Elas podem ser o único tipo de lesão presente, e neste caso o processo de doença primário deve ser inferido. Os diagnósticos diferenciais das lesões secundárias estão listados e ilustrados nas págs. 12 a 16.

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — MÁCULAS



Mácula
Descoloração circunscrita e plana que pode ser marrom, azul, vermelha ou hipopigmentada

Hipopigmentada
Dermatite por radiação
Esclerose tuberosa (pág. 987)
Hipomelanose gutata idiopática (pág. 769)
Nevo anêmico (pág. 770)
Piebaldismo
Psoríase pós-inflamatória
Tinea versicolor (pág. 537)
Vitiligo (pág. 764)

Marrom
Dermatite de estase (pág. 122)
Eritrasma (pág. 501)
Fotoalergias (pág. 764)
Lentigo (pág. 771)
Lentigo maligno (pág. 868)
Manchas café com leite (pág. 983)
Melasma (pág. 772)
Nevo de Becker (pág. 854)
Nevos juncionais (pág. 848)
Reações fixas por farmacos (pág. 576)
Reações fototóxicas (pág. 761)
Sardas (pág. 771)
Tinea nigra palmaris

Azul
Mácula cerúlea (piolho)
Mancha mongólica
Ocronose
Tinta (tatuagem)

Vermelha
Artrite reumatoide juvenil (doença de Still)
Erupções por fármacos (pág. 568)
Exantema viral (pág. 558)
Febre reumática
Sífilis secundária (pág. 400)



Nevo de Becker



Eritrasma



Lentigo



Hipomelanose gutata idiopática

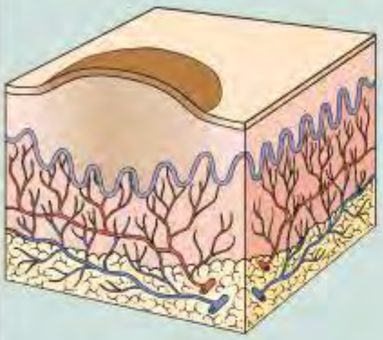


Erupção fototóxica por droga



Esclerose tuberosa

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — PÁPULAS



Pápula
Lesão sólida elevada com até 0,5 cm de diâmetro; cores variadas; as pápulas podem confluir e formar placas



Hiperplasia sebácea

Cor de carne, amarelo ou branco
Acne comedoniana (pág. 226)
Carcinoma basocelular nodular (pág. 804)
Granuloma anular (pág. 976)
Hiperplasia sebácea senil (pág. 799)
Líquen escleroso e atrófico (pág. 327)
Líquen nítido
Milio (pág. 251)
Molusco contagioso (pág. 465)
Neurofibromas (pág. 984)
Nevos dérmicos (pág. 848)
Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos (pág. 784)
Pápulas penianas peroladas (pág. 423)
Pseudoxantoma elástico
Siringoma (pág. 800)
Verrugas planas (pág. 459)

Marrom
Dermatofibroma (pág. 787)
Melanoma maligno (pág. 860)
Nevos (pág. 847)
Queratose seborreica (pág. 776)
Urticária pigmentosa (pág. 212)
Verrugas (págs. 419, 454)

Vermelha
Acne (pág. 217)
Angioma cereja (pág. 904)
Condrodermatite nodular da hélice (pág. 795)
Dermatite atópica (pág. 154)
Doença da arranhadura de gato (pág. 614)
Eczema (pág. 91)
Erupção polimorfia à luz (pág. 751)
Escabiose (pág. 582)
Foliculite (pág. 351)
Granuloma piogênico (pág. 971)
Miliária (pág. 263)
Picadas de insetos (pág. 622)
Psoríase (pág. 264)
Queratose pilar (pág. 168)
Urticária (pág. 183)
Urticária colinérgica (pág. 197)
Vasculite de hipersensibilidade (pág. 727)

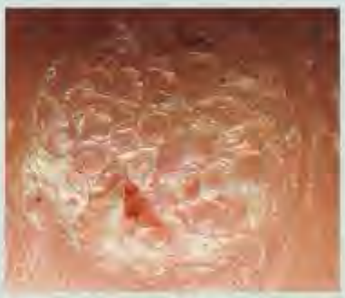
Azul ou violácea
Angioqueratomas (pág. 904)
Lago venoso (pág. 905)
Líquen plano (pág. 320)
Linfoma
Melanoma maligno (pág. 860)
Micose fungoide (pág. 832)
Nevo azul (pág. 856)
Sarcoma de Kaposi (pág. 907)



Epitelioma de célula basal



Verruga (projeções cilíndricas)



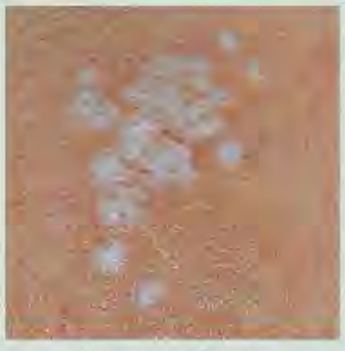
Verruga (superfície em mosaico)



Nevos (dérmicos)



Líquen plano



Líquen escleroso

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — PÁPULAS — cont.


Queratose seborreica


Queratose seborreica


Queratose seborreica


Melanoma


Granuloma anular


Dermatofibroma


Verrugas planas


Molusco contagioso

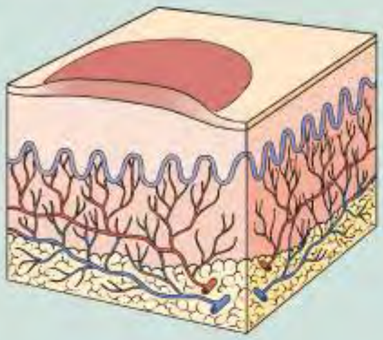

Condrodermatite nodular


Lago venoso


Angioma em cereja


Granuloma pirogênico

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — PLACAS



Placa

Lesão circunscrita, elevada, superficial e sólida com mais de 0,5 cm de diâmetro, formada frequentemente pela confluência de pápulas

Dermatite seborreica (pág. 312)
Doença de Paget da mama (pág. 843)
Eczema (pág. 91)
Linfomas cutâneos de células T (pág. 832)
Líquen plano (pág. 320)
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (discoide) (pág. 682)
Pitiríase rósea (pág. 316)
Psoríase (pág. 264)
Psoríase e outras doenças papuloescamosas (pág. 264)
Sífilis secundária (pág. 400)
Síndrome de Sweet (pág. 734)
Tinea do corpo (pág. 502)
Tinea dos pés (pág. 537)
Tinea pedis (pág. 495)



Pitiríase rósea



Eczema



Dermatite seborreica



Pitiríase rósea



Sífilis (secundária)



Psoríase

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — PLACAS — cont.



Líquen plano



Lúpus eritematoso discoide



Linfoma cutâneo de célula T



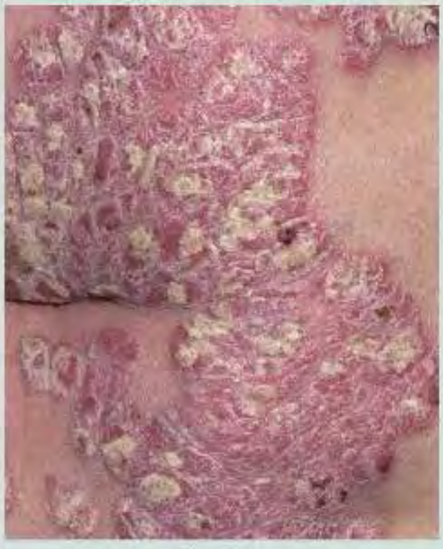
Tinea corporis



Tinea pedis



Tinea versicolor



Psoriase

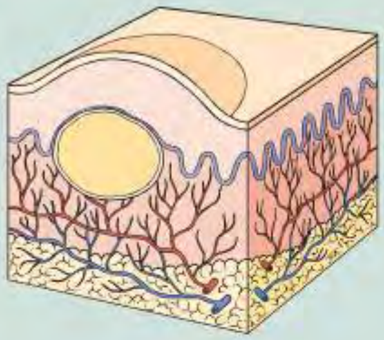


Doença de Paget



Síndrome de Sweet

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — NÓDULOS



Nódulo

Lesão circunscrita, elevada e sólida com mais de 0,5 cm de diâmetro; um nódulo grande é denominado tumor

Carcinoma basocelular (pág. 801)
Carcinoma de células escamosas (pág. 826)
Eritema nodoso (pág. 720)
Esporotricose
Furúnculo (pág. 356)
Hemangioma (pág. 904)
Linfoma
Linfomas cutâneos de células T (pág. 832)
Lipoma
Melanoma (pág. 860)
Metástase cutânea (pág. 845)
Neurofibromatose (pág. 983)
Prurigo nodular (pág. 119)
Queratoacantoma (pág. 790)
Sarcoma de Kaposi (pág. 907)
Verrugas (págs. 419, 454)
Xantoma (pág. 980)



Carcinoma de célula basal



Carcinoma de célula escamosa



Queratoacantoma



Melanoma



Hemangioma



Sarcoma de Kaposi



Linfoma cutâneo de célula T

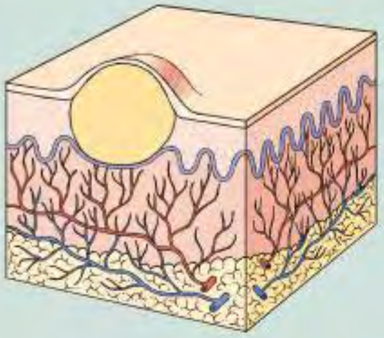


Prurigo nodular



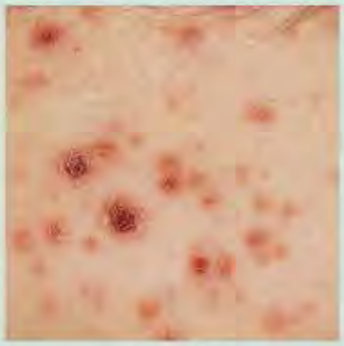
Neurofibromatose

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — PÚSTULAS



Pústula
Coleção circunscrita de leucócitos e líquido livre que varia em tamanho

Acne (pág. 226)
Candidíase (pág. 523)
Catapora (pág. 474)
Disidrose (pág. 109)
Escabiose (pág. 585)
Foliculite (pág. 351)
Foliculite por *Pseudomonas* (pág. 363)
Gonococcemia (pág. 416)
Herpes simples (pág. 467)
Herpes-zóster (pág. 480)
Hidradenite supurativa (pág. 260)
Impetigo (pág. 335)
Infecção por dermatófito (pág. 497)
Pioderma gangrenoso (pág. 737)
Psoríase (pág. 269)
Queratose pilar (pág. 168)
Rosácea (pág. 256)
Varicela (pág. 474)


Varicela


Foliculite


Gonococcemia


Impetigo


Queratose pilar

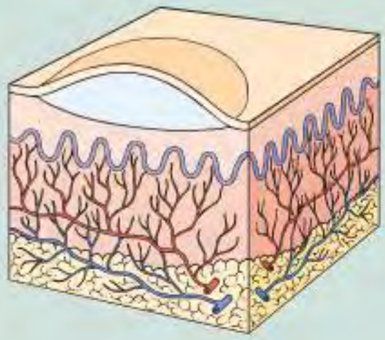

Herpes simples


Foliculite por *Pseudomonas*


Disidrose (ponfólige)


Acne

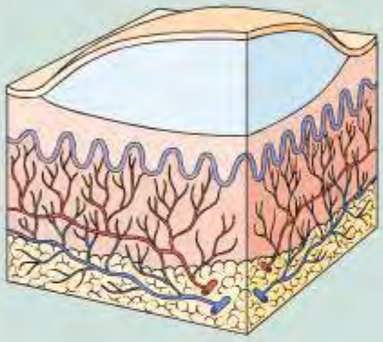
LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — VESÍCULAS E BOLHAS



Vesícula

Coleção circunscrita de líquido livre com até 0,5 cm de diâmetro

Dermatite herpetiforme (pág. 643)
Doença da arranhadura do gato (pág. 614)
Eczema (agudo) (pág. 93)
Eritema multiforme (pág. 710)
Escabiose (pág. 582)
Herpes simples (pág. 467)
Herpes-zóster (pág. 480)
Impetigo (pág. 335)
Líquen plano (pág. 320)
Pênfigo familiar crônico benigno (pág. 662)
Pênfigo foliáceo (pág. 650)
Porfiria cutânea tardia (pág. 756)
Varicela (pág. 474)



Bolha

Coleção circunscrita de líquido livre com mais de 0,5 cm de diâmetro

Bolha em indivíduos diabéticos (pág. 646)
Epidermólise bolhosa adquirida (pág. 661)
Erupção fixa por fármacos (pág. 576)
Herpes gestacional (pág. 660)
Lúpus eritematoso (pág. 686)
Pênfigo (pág. 647)
Penfigoide bolhoso (pág. 655)



Eczema (agudo)



Varicela



Dermatite herpetiforme



Eritema multiforme

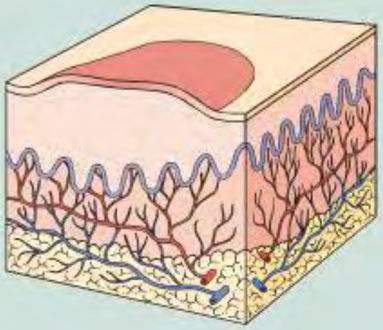


Herpes simples



Herpes-zóster

LESÕES CUTÂNEAS PRIMÁRIAS — PÁPULAS (URTICÁRIAS)



Pápula (urticária)
Placa firme e edematosa que resulta da infiltração de fluido na derme; as pápulas são transitórias e podem durar apenas algumas horas

Angioedema (pág. 200)
Dermografismo (pág. 194)
Penfigoide bolhoso (pág. 655)
PUPP (pág. 208)
Urticária colinérgica (pág. 197)
Urticária pigmentosa (pág. 212)
Urticárias (pág. 183)



Penfigoide bolhoso



PUPP



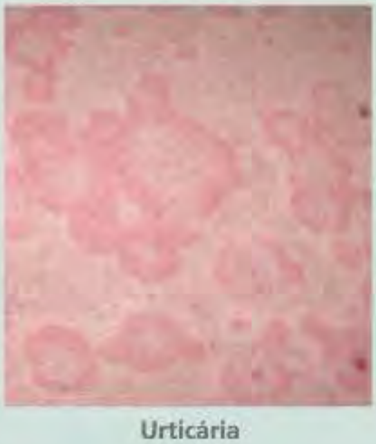
Angioedema



Angioedema



Dermografismo



Urticária

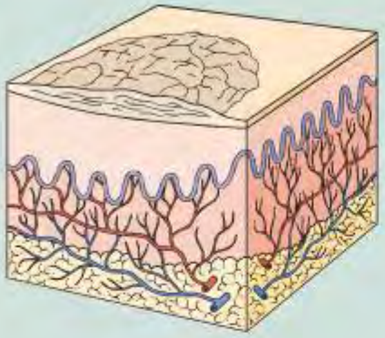


Urticária pigmentosa



Urticária colinérgica

LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS — DESCAMAÇÕES



Descamação
Excesso de células epidérmicas mortas que são produzidas por queratinização anormal e queda

Delgada a estratificada
Dermatite seborreica (pág. 312)
Eczema (pág. 110)
Febre escarlate (pág. 549)
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (lúpus eritematoso discoide) (pág. 682)
Pitiríase rósea (pág. 316)
Psoríase (prateada) (pág. 265)
Sífilis secundária (pág. 400)
Tinea (dermatófito) (pág. 492)
Tinea versicolor (pág. 537)

Descamação em camadas (descamação)
Doença de Kawasaki (pág. 560)
Febre escarlate (pág. 551)
Síndrome da pele escaldada estafilocócica (pág. 360)
Síndrome do choque tóxico (pág. 566)



Eritema craquelé (descamação densa)



Ictiose — ligada ao gênero (quadrangular)



Pitiríase rósea (colarete)



Psoríase (prateada)



Tinea versicolor (delgada)



Ictiose — dominante (quadrangular)



Doença de Kawasaki (descamação)

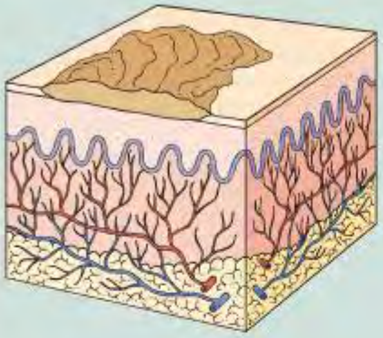


Febre escarlate (descamação)



Síndrome da pele escaldada estafilocócica (descamação)

LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS — CROSTAS



Crosta
Coleção de soro seco e restos celulares; uma cicatriz

Dermatite atópica (pág. 159)
Impetigo não bolhoso (pág. 338)
Inflamação eczematosa aguda (pág. 93)
Pênfigo foliáceo (pág. 650)
Tinea do couro cabeludo (pág. 509)



Atópica (lábios)



Impetigo (cor de mel)

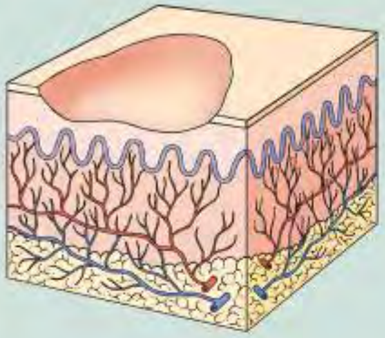


Pênfigo foliáceo



Tinea capitis

LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS — EROSÕES E ÚLCERAS



Erosão

Perda focal de epiderme; as erosões não penetram abaixo da junção dermoepidérmica e, portanto, curam sem cicatriz

Ângulos da boca (pág. 536)
Candidíase (pág. 523)
Doença eczematosa (pág. 91)
Doenças vesiculares e bolhosas (pág. 635)
Escoriações neuróticas (pág. 120)
Herpes simples (pág. 467)
Infecção por dermatófito (pág. 495)
Intertrigo (pág. 501)
Lesão solar (pág. 745)
Necrólise epidérmica tóxica (pág. 718)
Tinea pedis (pág. 495)



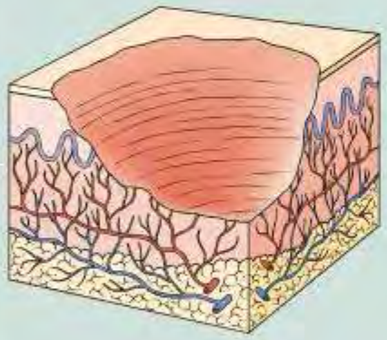
Tinea pedis



Candidíase



Escoriações neuróticas



Úlcera

Perda focal de epiderme e derme; as úlceras curam com cicatriz

Afta
Cancroide (pág. 410)
Decúbito
Dermatite de estase (pág. 122)
Isquêmica
Necrobiose lipoídica (pág. 975)
Pioderma gangrenoso (pág. 737)
Radiodermatite
Sífilis primária (pág. 398)



Úlcera

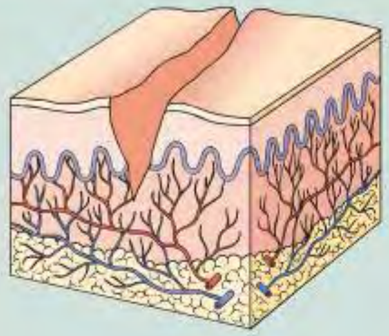


Cancroide



Pioderma gangrenoso

LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS — FISSURAS E ATROFIA



Fissura

Perda linear de epiderme e derme com paredes bem definidas e aproximadamente verticais

Ângulos da boca (pág. 536)
Eczema das pontas dos dedos (pág. 106)
Intertrigo (pág. 501)
Rachaduras (mãos, pés) (págs. 102, 103)



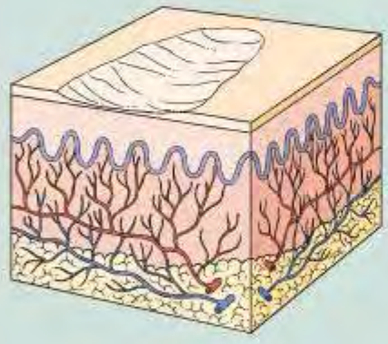
Eczema



Intertrigo



Perlèche



Atrofia

Depressão na pele devido ao adelgaçamento da epiderme ou derme

Dermatomiosite e polimiosite (pág. 692)
Esteroides tópicos e intralesionais (págs. 85, 86)
Estria (pág. 88)
Lesão solar (pág. 745)
Líquen escleroso e atrófico (pág. 327)
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (discoide) (pág. 682)
Morfeia (pág. 707)
Necrobiose lipoidica (pág. 975)
Radiodermatite



Líquen escleroso

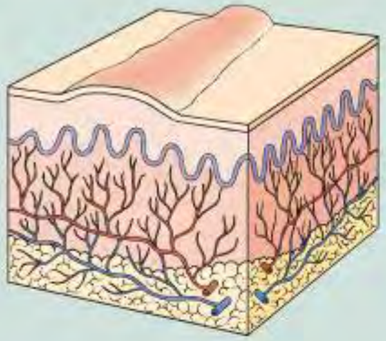


Morfeia



Esteroides tópicos e intralesionais

LESÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS — CICATRIZES



Cicatriz

Formação anormal de tecido conjuntivo implicando dano dérmico; após ferimento ou cicatriz por cirurgia são inicialmente espessas e rosa, mas com o tempo se tornam brancas e atróficas

Acne (pág. 252)
Herpes-zóster (pág. 482)
Hidradenite supurativa (pág. 260)
Penfigoide bolhoso (pág. 655)
Penfigoide cicatricial (pág. 658)
Porfiria (pág. 757)
Queimaduras
Queloide (pág. 788)
Varicela (pág. 474)



Queloide



Herpes-zóster



Porfiria



Acne cística



Hidradenite supurativa

LESÕES CUTÂNEAS ESPECIAIS

Escoriação
Erosão causada pelo ato de coçar; as escoriações são geralmente lineares



Escoriação

Comedão
Tampão de material sebáceo e queratinoso abrigado na abertura de um folículo piloso; o orifício do folículo pode estar dilatado (cabeça preta) ou estreitado (cabeça branca ou comedão fechado)



Comedões

Milia
Cisto de queratina pequeno e superficial sem abertura visível



Milia

Cisto
Lesão circunscrita com uma parede e uma luz; a luz pode conter fluido ou material sólido



Cisto de acne



Cisto epidérmico



Cisto pilar

LESÕES CUTÂNEAS ESPECIAIS — cont.

Petéquia
Depósito circunscrito de sangue com menos de 0,5 cm de diâmetro



Púrpura de Henoch-Schönlein

Púrpura
Depósito circunscrito de sangue com mais de 0,5 cm de diâmetro



Pele danificada pelo sol

Túnel
Canal estreito, elevado e sinuoso produzido por um parasita



Escabiose túnel

Liquenificação
Área de epiderme espessada induzida pelo ato de coçar; as linhas da pele ficam acentuadas de forma que a superfície lembra uma tábua de lavar



Liquenificação

Telangiectasia
Vasos sanguíneos superficiais dilatados



Telangiectasia rosácea

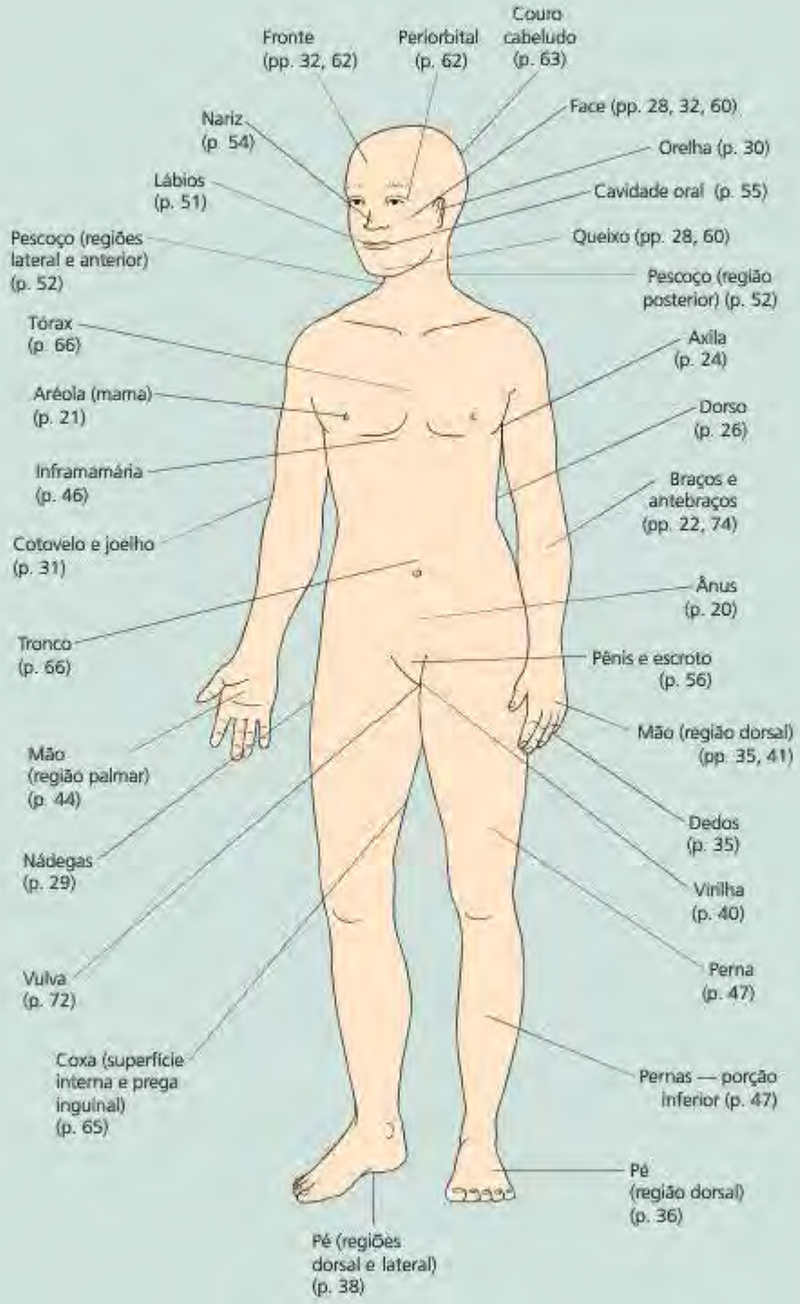


T. angioma aracniforme

ATLAS DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR REGIÕES

A maior parte das doenças de pele possui uma área preferencial de envolvimento. As localizações das doenças são descritas a seguir; as doenças são listadas alfabeticamente conforme sua localização nas págs. 20 a 74. As doenças comuns que são óbvias para maioria dos médicos não estão incluídas.

Doenças como a dermatite de contato e o herpes-zóster, que podem ser encontradas em qualquer superfície da pele, também foram deixadas de fora da maioria das listas.



Ânus

Candidíase (pág. 523)
Celulite perianal (pág. 348)
Dermatite de contato alérgica (pág. 133)
Doença de Paget extramamária (pág. 844)
Escoriação anal (pág. 115)
Gonorreia (pág. 413)
Herpes simples (pág. 467)
Hidradenite supurativa (pág. 260)
Líquen escleroso (pág. 327)
Líquen plano (pág. 320)
Líquen simples crônico (pág. 115)
Psoríase invertida (pág. 274)
Sífilis secundária (pág. 401)
Síndrome do babuíno (pág. 144)
Verrugas (pág. 422)
Vitiligo (pág. 764)



Verrugas



Eczema



Líquen plano



Psoríase inversa



Celulite estreptocócica



Síndrome de Baboon



Dermatite alérgica de contato



Herpes simples



Sífilis secundária



Escoriação anal



Candidíase

Aréola (mama)

Acantose *nigricans* (pág. 979)
Doença de Paget (pág. 843)
Eczema (págs. 95, 96)
Queratose seborreica (pág. 776)



Acantose *nigricans*



Eczema, subagudo



Eczema, subagudo



Doença de Paget, mamilo



Doença de Paget, aréola



Queratose seborreica

Axila

Acantose *nigricans* (pág. 978)
Candidíase (pág. 523)
Dermatite de contato alérgica (pág. 133)
Doença de von Recklinghausen (neurofibromatose) (pág. 983)
Eczema (pág. 91)
Eritrasma (pág. 501)
Escabiose (pág. 585)
Fúrunculos (pág. 356)
Hidradenite supurativa (pág. 260)
Impetigo (pág. 336)
Líquen plano (pág. 322)
Manchas de Fordyce (pág. 224)
Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos (pág. 784)
Paraqueratose granular
Pediculose (pág. 590)
Pênfigo familiar benigno crônico (pág. 663)
Pseudoxantoma elástico
Psoríase inversa (pág. 274)
Tinea (pág. 502)
Tricomicose (pág. 946)



Neurofibromatose



Psoríase pustulosa



Hidradenite supurativa



Hidradenite supurativa



Acantose *nigricans*



Candidíase



Candidíase



Dermatite alérgica de contato



Pênfigo familiar benigno crônico (Doença de Hailey-Hailey)



Eczema



Líquen plano



Psoríase inversa



Paraqueratose granular



Paraqueratose granular



Dermatite alérgica de contato

Barba

Alopecia *areata* (pág. 932)
Dermatite seborreica (pág. 315)
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (discoide) (pág. 682)
Pseudofoliculite da barba (pág. 352)
Sicose da barba (pág. 354)
Tinea da barba (pág. 517)



Pseudofoliculite da barba



Dermatite seborreica



Sicose da barba



Tinea da barba



Tinea da barba



Tinea da barba

Braços e antebraços

Acne (pág. 230)
Carcinoma de células escamosas (pág. 826)
Dermatite atópica (pág. 157)
Dermatite herpetiforme (pág. 643)
Dermatomiosite (pág. 692)
Doença da arranhadura do gato (pág. 614)
Eczema (pág. 93)
Eczema numular (pág. 111)
Eritema infeccioso (pág. 554)
Eritema multiforme (pág. 710)
Erupção polimorfa à luz (pág. 750)
Escabiose (pág. 585)
Esclerodermia (pág. 700)
Escoriações neuróticas (pág. 120)
Granuloma anular (pág. 976)
Herpes-zóster (pág. 479)
Linhas de demarcação pigmentar
Líquen plano (pág. 320)
Lúpus eritematoso (pág. 686)
Pele danificada pelo sol (pág. 743)
Penfigoide bolhoso (pág. 655)
Pitiríase alba (pág. 170)
Prurigo nodular (pág. 119)
Queratoacantoma (pág. 790)
Queratose pilar (pág. 168)
Queratose seborreica (pág. 778)
Síndrome de Stevens-Johnson (pág. 714)
Síndrome de Sweet (pág. 734)
Tinea (pág. 502)
Vasculite de hipersensibilidade (pág. 727)
Xantoma e dislipoproteinemia (pág. 980)



Dermatite atópica



Penfigoide bolhoso



Lúpus eritematoso



Pitiríase alba



Eczema, subagudo



Eritema, infeccioso



Queratose pilar



Eczema numular



Herpes-zóster



Erupção polimórfica à luz



Escoriações neuróticas



Pele danificada pelo sol

Cavidade oral

Candidíase (pág. 529)
Doença da mão, pé e boca (pág. 548)
Doença de Cowden (pág. 996)
Estomatite aftosa
Herpes simples, primário (pág. 470)
Leucoplaquia pilosa da AIDS (págs. 447, 451)
Leucoplasia (pág. 829)
Líquen plano (pág. 324)
Pênfigo (pág. 647)
Sífilis secundária (pág. 400)



Leucoplasia pilosa da AIDS



Pênfigo



Líquen plano



Líquen plano



Candidíase



Candidíase



Candidíase



Doença de Cowden



Doença da mão-pé-e-boca



Herpes simples, primário

Cotovelos e joelhos

Atrofia esteroide (pág. 86)
Calcinose/síndrome CREST (pág. 704)
Dermatite atópica (pág. 161)
Dermatite herpetiforme (pág. 643)
Eczema numular (pág. 111)
Eritema multiforme (pág. 710)
Escabiose (pág. 585)
Gota
Granuloma anular (pág. 976)
Líquen simples crônico (pág. 105)
Nódulo reumatoide
Psoríase (pág. 265)
Xantomas (pág. 980)



Dermatite herpetiforme



Psoríase, placa crônica



Psoríase, placa crônica



Dermatite atópica



Dermatite herpetiforme



Líquen simples crônico



Atrofia esteroide



Eczema numular

Couro cabeludo

Acne necrótica
Alopecia areata (pág. 932)
Carcinoma basocelular nodular (pág. 801)
Celulite dissecante (pág. 943)
Ceratose actínica (pág. 815)
Ceratose seborreica (pág. 780)
Cisto pilar (pág. 798)
Dermatite de contato (pág. 130)
Dermatite seborreica (págs. 312, 314)
Dermatomiosite (pág. 695)
Escoriações neuróticas (pág. 120)
Eczema (pág. 99)
Foliculite (pág. 351)
Herpes-zóster (pág. 479)
Líquen planopilar (pág. 940)
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (discoide) (pág. 939)
Melanoma (pág. 860)
Nevo sebáceo (pág. 794)
Nevos (pág. 848)
Pediculose da cabeça (pág. 591)
Pediculose de cabeça (pág. 591)
Prurigo nodular (pág. 119)
Psoríase (pág. 270)
Sífilis (pág. 400)
Tinea (pág. 509)
Tricotilomania (pág. 937)



Escoriações neuróticas



Dermatomiosite



Foliculite decalvante



Piolho de cabeça



Tinea tonsurans



Celulite dissecante



Alopecia areata



Liquen planopilar



Lúpus, cutâneo crônico (discoide)

Couro cabeludo



Psoríase



Psoríase



Dermatite seborreica



Dermatite seborreica



Sífilis secundária



Tinea



Tinea



Tricotilomania



Tinea

Coxa (superfície interna e prega inguinal)
Candidíase (pág. 499, 531)
Ceratose pilar (anterior) (pág. 169)
Doença de Paget extramamária (pág. 844)
Eczema (pág. 91)
Eritrasma (pág. 501)
Estrias (pág. 88)
Fissuras (pág. 500)
Granuloma inguinal (pág. 412)
Hidradenite supurativa (pág. 261)
Intertrigo (pág. 500)
Líquen escleroso (pág. 328)
Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos (pág. 785)
Tinea (pág. 499)



Eritrasma



Hidradenite supurativa



Estrias (de fortes esteroides tópicos)



Tinea

Dedos

Cisto mucoso (pág. 970)
Dermatomiosite (pág. 695)
Doença da mão, pé e boca (pág. 547)
Eczema (pág. 106)
Erisipeloide (pág. 359)
Granuloma piogênico (pág. 971)
Orf
Panarício herpético (pág. 955)
Reação Ide (pág. 109)
Sepse gonocócica (pág. 416)
Síndrome de Sweet (pág. 735)



Síndrome de Sweet atípica



Eczema



Eczema



Cisto mucoso



Eczema



Panarício herpético



Panarício herpético



Candida (teias no dedo)



Fissura



Gonorreia



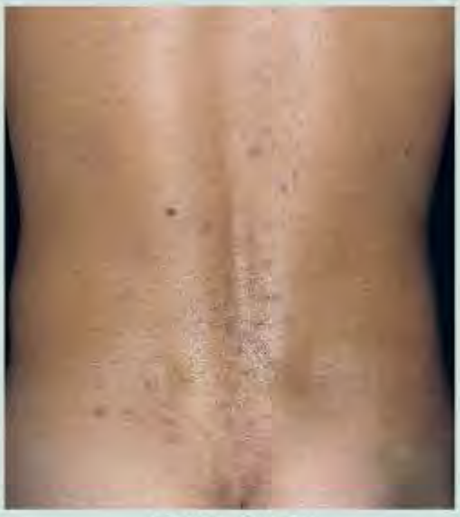
Reação Ide

Dorso

Acne (pág. 233)
Amiloidose
Atrofodermia
Cicatrizes hipertróficas e queloides (pág. 788)
Dermografismo (pág. 194)
Doença de Grover (pág. 334)
Eczema (pág. 112)
Eczema numular (pág. 111)
Eritema *ab igne* (pág. 775)
Escoriações neuróticas (pág. 120)
Estria (pág. 88)
Foliculite por *pityrosporum* (pág. 540)
Linfomas cutâneos de células T (pág. 832)
Líquen escleroso (pág. 327)
Líquen espinuloso
Líquen plano (pág. 323)
Líquen simples crônico (pág. 105)
Melanoma (pág. 860)
Nevo anêmico (pág. 770)
Nevo de Becker (pág. 854)
Notalgia parestésica
Pitiríase liquenoide (pág. 332)
Psoríase eritrodérmica (pág. 269)
Queratose seborreica (pág. 777)
Tinea versicolor (pág. 537)



Líquen plano



Líquen plano



Eczema, subagudo



Tinea versicolor



Eczema numular



Líquen escleroso



Psoríase eritrodérmica



Nevo de Becker



Eczema, generalizado



Líquen simples crônico



Foliculite pitirospórica



Escoriações neuróticas



Notalgia parestésica



Escoriações neuróticas



Queratose seborreica



Pitiríase liquenoide



Tinea

Face

Adenoma sebáceo (pág. 988)
Alopecia mucinosa
Angioedema (pág. 200)
Carcinoma basocelular nodular (pág. 804)
Carcinoma de células escamosas (pág. 824)
Catapora (pág. 475)
Ceratose actínica (pág. 813)
Comedão senil (pág. 251)
Dermatite atópica (pág. 159)
Dermatite perioral (pág. 253)
Dermatite seborreica (pág. 312)
Dermatose papulosa nigra (pág. 786)
Dermatose seborreica (pág. 780)
Diagnóstico de dermatite de contato (pág. 148)
Doença de Cowden (pág. 996)
Eczema (pág. 91)
Erisipela (pág. 342)
Esclerodermia (pág. 700)
Herpes simples (pág. 470)
Herpes-zóster (pág. 482)
Hiperplasia sebácea senil (pág. 799)
Impetigo (pág. 337)
Lentigo maligno (pág. 868)
Lúpus eritematoso (pág. 686)
Melasma (pág. 773)
Molusco contagioso (pág. 465)
Nevo de Spitz (pág. 855)
Nevo sebáceo (pág. 794)
Pênfigo eritematoso (pág. 649)
Pitiríase alba (pág. 170)
Psoríase (pág. 264)
Queratoacantoma (pág. 790)
Queratose pilar (pág. 168)
Rosácea (pág. 256)
Sicose da barba (pág. 354)
Sífilis (pág. 400)
Síndrome CREST (pág. 705)
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (pág. 998)
Síndrome de Stevens-Johnson (pág. 716)
Síndrome de Sweet (pág. 735)
Tinea (pág. 517)
Verrugas planas (pág. 459)



Dermatite facticia



Dermatite seborreica



Herpes-zóster



Dermatite alérgica de contato



Lúpus, cutâneo crônico



Herpes-zóster



Dermatite seborreica



Dermatite seborreica



Dermatite alérgica de contato



Síndrome CREST



Eczema herpético



Erisipela



Síndrome de Birt-Hogg-Dubé



Foliculite MRSA

Face



Lúpus, agudo



Rosácea



Queratose pilar



Dermatite alérgica de contato



Herpes simples, tipo 1, primário



Herpes-zóster



Síndrome de Stevens-Johnson



Chama por esteroide tópico



Tinea



Varicela (catapora)

Lábios

Angioedema (pág. 200)
Carcinoma de células escamosas (pág. 826)
Dermatite alérgica de contato (pág. 132)
Dermatite atópica (pág. 159)
Eczema (pág. 95)
Eritema multiforme (pág. 713)
Granuloma piogênico (págs. 906, 971)
Herpes simples (pág. 470)
Impetigo (pág. 339)
Lago venoso (pág. 905)
Leucoplasia (pág. 829)
Mácula melanótica labial (pág. 856)
Perlèche (pág. 536)
Queilite actínica (pág. 818)
Síndrome de Stevens-Johnson (pág. 716)
Verrugas (pág. 459)



Dermatite atópica



Perlèche, isotretinoína



Dermatite alérgica de contato



Dermatite alérgica de contato



Queilite actínica



Eczema, lamber os lábios



Eritema multiforme



Herpes simples, tipo 1, primário



Impetigo



Perlèche



Síndrome de Stevens-Johnson



Leucoplasia



Verrugas

Mãos (região dorsal)

Calcinose cutânea/síndrome CREST (pág. 704)
Carcinoma de células escamosas (pág. 826)
Ceratose actínica (pág. 812)
Dermatite atópica (págs. 103, 163)
Dermatite de contato (pág. 140)
Dermatite de estuco (pág. 784)
Dermatite seborreica (pág. 780)
Dermatomiosite (pág. 693)
Disidrose (pág. 109)
Doença da arranhadura do gato (pág. 614)
Doença de Cowden (pág. 996)
Eczema (pág. 100)
Erisipeloide (pág. 359)
Eritema multiforme (pág. 710)
Erupção polimórfica à luz (pág. 751)
Escabiose (pág. 585)
Esclerodermia (pág. 702)
Esporotricose
Estucoqueratoses (pág. 379)
Fibroqueratoma digital adquirido
Gonorreia (pág. 415)
Granuloma anular (pág. 976)
Granuloma piogênico (pág. 971)
Herpes simples (pág. 472)
Herpes-zóster (pág. 482)
Impetigo (pág. 336)
Knuckle pads (coxins interfalangeanos)
Leishmaniose (pág. 632)
Lentigo (pág. 771)
Líquen plano (pág. 321)
Líquen simples (págs. 104, 115)
Lúpus eritematoso (pág. 688)
Micobactéria atípica (pág. 381)
Nevo azul (pág. 856)
Paroníquia crônica (pág. 954)
Pitiríase rubra pilar (pág. 309)
Porfiria cutânea tardia (pág. 758)
Pseudoporfiria (pág. 758)
Psoríase (pág. 271)
Queratoacantoma (pág. 790)
Reação Ide (pág. 109)
Síndrome de Sweet (pág. 735)
Tinea (pág. 506)
Xantoma (pág. 981)



Herpes-zóster



Pseudoporfiria



Queratose actínica



Disidrose



Micobactéria atípica



Dermatomiosite



Erupção polimórfica à luz

Mãos (região dorsal)



Eczema



Eczema



Erisipeloide



Líquen plano



Líquen simples crônico



Psoríase eritrodérmica



Psoríase



Síndrome de Sweet atípica



Granuloma anular



Tinea



Tinea



Porfiria cutânea tardia



Eritema multiforme



Escabiose



Reação Id



Knuckle pads
(coxins interfalangeanos)



Leishmaniose

Mãos (região palmar)

Angioedema (pág. 200)
Calos (pág. 460)
Ceratose esfoliativa (pág. 105)
Dermatite de contato irritativa (pág. 131)
Disidrose (pág. 109)
Doença da mão, pé e boca (pág. 547)
Doença de Cowden (pág. 996)
Eczema (pág. 96)
Eritema multiforme (pág. 713)
Escabiose (crianças) (pág. 586)
Exantema viral (pág. 558)
Febre maculosa das Montanhas Rochosas (pág. 611)
Granuloma piogênico (págs. 906, 971)
Líquen plano (pág. 321)
Lúpus eritematoso (pág. 688)
Melanoma (pág. 870)
Pitiríase rubra pilar (pág. 311)
Ponfolix (disidrose) (pág. 109)
Psoríase (pág. 271)
Queratoderma
Reação Ide vesicular (pág. 109)
Sífilis secundária (pág. 400)
Síndrome do carcinoma basocelular nevoide (pág. 808)
Tinea (pág. 507)
Verrugas (pág. 457)



Febre maculosa das Montanhas Rochosas



Queratólise esfoliativa



Lúpus, agudo



Pitiríase rubra pilar



Eczema



Eczema



Sífilis secundária



Disidrose



Psoríase pustulosa



Tinea



Exantema viral



Disidrose



Eczema



Psoríase eritrodérmica



Eritema multiforme



Angioedema



Doença da mão-pé-e-boca



Psoríase

Nádegas

Dermatite herpetiforme (pág. 643)
Eritema *ab igne* (pág. 775)
Escabiose (pág. 585)
Foliculite por *Pseudomonas* (pág. 363)
Herpes (pág. 472)
Hidradenite supurativa (pág. 260)
Molusco contagioso (pág. 429)
Psoríase (pág. 267)
Queratose pilar (pág. 168)
Tinea (pág. 502)



Psoríase, placa crônica



Tinea corporal



Herpes simples



Dermatite herpetiforme



Psoríase, placa crônica



Herpes-zóster



Molusco contagioso



Eritema *ab igne*



Foliculite por *Pseudomonas*



Hidradenite supurativa



Escabiose

Nariz

Acne (pág. 226)
Adenoma sebáceo (pág. 988)
Carcinoma basocelular nodular (pág. 805)
Carcinoma de células escamosas (pág. 824)
Celulite (pág. 342)
Dermatite seborreica (pág. 312)
Fissura (narina) (pág. 15)
Foliculite estafilocócica (pág. 351)
Granulomatose de Wegener (pág. 724)
Granulose rubra nasal
Herpes simples (pág. 471)
Herpes-zóster (pág. 483)
Impetigo (pág. 337)
Lúpus eritematoso (pág. 682)
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (pág. 682)
Nevos (pág. 848)
Queratose actínica (pág. 818)
Rinofima (pág. 257)
Rosácea (pág. 256)
Sulco nasal
Telangiectasia (pág. 257)



Celulite



Rosácea



Herpes simples, tipo 1, recorrente



Impetigo



Impetigo



Foliculite estafilocócica

Orelha

Carcinoma basocelular nodular (pág. 805)
Carcinoma de células escamosas (pág. 826)
Celulite (pág. 365)
Ceratose actínica (pág. 813)
Cisto epidérmico (pág. 796)
Condrodermatite nodular da hélice (pág. 795)
Dermatite de contato alérgica (pág. 140)
Dermatite seborreica (pág. 312)
Doença de Bowen (pág. 822)
Eczema (pág. 94)
Fibroxantoma atípico
Hidroa vaciniforme (pág. 753)
Inflamação eczematosa crônica (pág. 99)
Lúpus eritematoso (discoide) (pág. 682)
Melanoma (pág. 860)
Nódulos desgastados pelo tempo
Policondrite recorrente
Psoríase (pág. 274)
Queloide (lobo) (pág. 788)
Síndrome de Ramsay Hunt (herpes-zóster) (pág. 484)
Tofos (gota)



Dermatite alérgica de contato



Policondrite recorrente



Celulite



Eczema



Dermatite seborreica



Dermatite alérgica de contato



Liquen simples crônico



Eczema, impetiginizado



Nódulos desgastados pelo tempo



Condrodermatite



Psoríase, placa crônica

Pênis

Afta (síndrome de Behçet)
Atrofia por esteroide (pág. 87)
Balanite de Zoon (célula plasmática)
Cancroide (pág. 410)
Candidíase (sob o prepúcio) (pág. 531)
Carcinoma de célula escamosa (pág. 825)
Celulite estreptocócica (pág. 348)
Celulite por *Pseudomonas* (pág. 365)
Condiloma (verrugas) (pág. 421)
Condiloma gigante (Buschke-Lowenstein) (pág. 830)
Dermatite alérgica de contato (pág. 133)
Dermatite de contato (preservativos) (pág. 140)
Eczema (pág. 91)
Eritroplasia de Queyrat (doença de Bowen) (pág. 823)
Erupção fixa por fármacos (pág. 577)
Escabiose (pág. 585)
Facticia (pág. 120)
Granuloma inguinal (pág. 412)
Herpes simples/zóster (págs. 433, 482)
Linfangite esclerosante (não venérea)
Linfogranuloma venéreo (pág. 408)
Líquen nítido
Líquen plano (pág. 325)
Líquen escleroso (pág. 329)
Melanose peniana
Molusco contagioso (pág. 429)
Mordida (humana) (pág. 616)
Nevo (pág. 848)
Pápula peniana perolada (pág. 423)
Papulose bowenoide (pág. 427)
Pediculose (piolho) (pág. 592)
Psoríase (pág. 273)
Queratose seborreica (pág. 776)
Síndrome de Reiter (pág. 273)
Sífilis (cancro) (pág. 398)
Verrugas (pág. 421)



Papulose bowenoide



Psoríase



Candidíase



Candidíase



Eczema, liquenificado

Escroto

Angioqueratoma (pág. 904)
Ceratose seborreica (pág. 776)
Cisto epidérmico (pág. 797)
Condiloma (pág. 421)
Doença de Paget extramamária (pág. 844)
Escabiose (pág. 585)
Líquen simples crônico (págs. 104, 115)
Nevo (pág. 848)
Púrpura de Henoch-Schönlein (pág. 733)



Cancroide



Eczema



Candidíase



Dermatite alérgica de contato



Eczema, subagudo



Erupção fixa por droga



Erupção fixa por droga



Verrugas



Verrugas



Herpes, tipo 2, primário



Herpes-zóster



Líquen plano



Líquen plano

Pênis/Escroto



Líquen plano



Líquen escleroso



Líquen simples crônico



Líquen simples crônico



Molusco contagioso



Pápulas penianas peroladas



Pápulas penianas peroladas



Celulite por *Pseudomonas*



Psoríase



Psoríase



Psoríase



Síndrome de Reiter



Síndrome de Reiter



Escabiose



Escabiose



Atrofia por esteroide



Celulite estreptocócica



Sífilis primária

Perioral

Acne (pág. 227)
Acne Gram-negativa (pág. 248)
Dermatite alérgica de contato (pág. 133)
Dermatite atópica (pág. 163)
Dermatite perioral (pág. 253)
Dermatite seborreica (pág. 315)
Foliculite estafilocócica (pág. 351)
Herpes simples (pág. 467)
Impetigo (pág. 338)
Sicose da barba (pág. 354)
Tinea incógnita (pág. 88)
Verrugas planas (pág. 459)



Dermatite alérgica de contato



Dermatite perioral



Dermatite perioral



Dermatite seborreica



Dermatite seborreica



Foliculite Gram-negativa



Impetigo



Impetigo



Herpes simples, tipo 1, primário



Herpes simples, tipo 1, primário



Dermatite atópica, impetiginizada



Foliculite estafilocócica, MRSA



Sicose da barba



Tinea incognito



Verrugas planas

Periorbital

Alergia a cosméticos e fragrâncias (pág. 147)
Angioedema (pág. 200)
Ceratose actínica (pág. 813)
Comedões actínicos (pág. 745)
Dermatite atópica (pág. 166)
Dermatite de contato (pág. 136)
Dermatite periorbital (pág. 253)
Dermatite seborreica (pág. 313)
Dermatomiosite (pág. 693)
Eczema (pág. 98)
Milia (pág. 251)
Molusco contagioso (pág. 465)
Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos (pág. 785)
Pediculose (pág. 591)
Rosácea (pág. 259)



Dermatite atópica



Comedões actínicos



Milia



Molusco contagioso



Pediculose, cílios



Dermatomiosite



Eczema herpético



Alergia à fragrância de cosmético



Dermatite periorbital



Rosácea



Dermatite seborreica

Pernas

Carcinoma basocelular nodular (pág. 805)
Carcinoma de células escamosas (pág. 825)
Dermatite atópica (pág. 165)
Dermatite de contato (pág. 146)
Dermatite de estase (pág. 122)
Dermatite por Rhus (veneno de hera) (pág. 138)
Dermatofibroma (pág. 787)
Doença de Bowen (pág. 821)
Doença de Schamberg (pág. 740)
Doença de Weber-Christian
Eczema (pág. 91)
Eczema numular (págs. 104, 111)
Ectima gangrenoso (pág. 370)
Granuloma de Majocchi (tinea) (pág. 504)
Granulomatose de Wegener (pág. 724)
Livedo reticular
Lúpus panicular
Melanoma (pág. 860)
Mixedema pré-tibial
Molusco contagioso (págs. 428, 465)
Paniculite
Picadas (pág. 621)
Pioderma gangrenoso (pág. 737)
Pitiríase liquenoide (pág. 332)
Poliarterite nodosa (pág. 723)
Poroqueratose de Mibelli
Prurigo nodular (pág. 119)
Psoríase (pág. 267)
Sarcoma de Kaposi (pág. 907)
Síndrome de Churg-Strauss (pág. 723)
Urticária-vasculite (pág. 209)
Vasculite (pág. 724)
Xantomas eruptivos (pág. 982)

Pernas (região inferior)

Bolhas diabéticas (pág. 646)
Celulite (pág. 342)
Dermopatia diabética (manchas na pele) (pág. 974)
Erisipela (pág. 342)
Eritema indurado
Eritema nodoso (pág. 720)
Foliculite (pág. 351)
Granuloma anular (pág. 976)
Hipomelanose gutata idiopática (pág. 769)
Ictiose vulgar (pág. 167)
Líquen plano (pág. 323)
Líquen simples crônico (págs. 104, 115)
Mixedema (pré-tibial)
Necrobiose lipoidica (pág. 975)
Necrose de gordura subcutânea (associada a pancreatite)
Parasitose psicogênica (pág. 121)
Púrpura (pág. 18)
Púrpura de Henoch-Schönlein (pág. 732)
Vasculite leucocitoclástica (pág. 727)
Verrugas planas (pág. 459)
Síndrome de Sweet (pág. 734)
Tinea (pág. 502)
Xerose (pág. 110)



Eczema



Eritema nodoso



Foliculite



Granuloma anular



Líquen simples crônico



Psoríase crônica em placa

Pernas



Parasitose psicogênica



Pitiríase liquenoide



Mixedema pré-tibial



Prurigo nodular



Púrpura de Henoch-Schönlein



Pioderma gangrenoso



Dermatite de Rhus (veneno de hera)



Doença de Schamberg



Dermatite de contato, neomicina



Tinea



Dermatite de estase



Dermatite de estase



Dermatite de estase



Dermatite de estase



Molusco contagioso



Tinea



Necrobiose lipoidica



Vasculite



Vasculite

Pernas



Dermatite atópica



Ictiose ligada ao gênero



Ictiose dominante



Celulite



Hipomelanose gutata idiopática



Bolhas diabéticas



Eczema asteatótico



Eczema numular



Eczema, subagudo

Pés (regiões dorsal e lateral)

Ceratose actínica (pág. 812)
Dermatite atópica (pág. 165)
Doença da mão, pé e boca (pág. 547)
Eczema (pág. 96)
Eritema multiforme (pág. 710)
Escabiose (pág. 586)
Granuloma anular (pág. 976)
Granuloma piogênico (págs. 906, 971)
Líquen plano (pág. 320)
Líquen simples crônico (pág. 116)
Meningococcemia (pág. 371)
Petéquias calcâneas (calcanhar negro) (pág. 460)
Psoríase (pág. 267)
Síndrome de Reiter (pág. 272)
Tinea (pág. 495)
Vasculite (pág. 728)



Meningococcemia



Dermatite atópica



Tinea



Larva *migrans* cutânea



Eczema



Eczema, impetiginizado



Queratose actínica



Tinea incógnita



Eczema



Granuloma anular



Eritema multiforme



Líquen plano



Febre maculosa das Montanhas Rochosas



Tinea



Vasculite



Psoríase



Eczema



Líquen plano

Pés (região plantar)

Carcinoma verrucoso (pág. 830)
Celulite por *Pseudomonas* (pág. 369)
Ceratose arsênica (pág. 824)
Desbridamento de calos (pág. 461)
Doença da mão, pé e boca (pág. 547)
Eczema (pág. 96)
Epidermólise bolhosa (pág. 664)
Eritema multiforme (pág. 710)
Erupção por larva *migrans* cutânea (pág. 625)
Escabiose (crianças) (pág. 584)
Febre maculosa das Montanhas Rochosas (pág. 611)
Granuloma piogênico (pág. 971)
Hiperqueratose
Líquen plano (pág. 320)
Melanoma (pág. 870)
Nevos (pág. 848)
Pés rachados e fissurados (pág. 113)
Queratoderma blenorrágica (síndrome de Reiter) (pág. 272)
Queratólise sulcada (pág. 498)
Pitiríase rubra pilar (pág. 309)
Psoríase (pág. 271)
Sífilis (secundária) (pág. 407)
Tinea (pág. 495)
Tinea (bolhosa) (pág. 497)
Verrugas (pág. 460)



Tinea



Síndrome de Reiter



Rachaduras plantares



Psoríase



Pitiríase rubra pilar



Queratólise sulcada



Eczema



Rachaduras plantares



Eczema



Psoríase pustulosa



Tinea



Celulite por *Pseudomonas*

Pescoço

Acantose *nigricans* (pág. 978)
Acne (pág. 226)
Alergia a cosméticos e fragrâncias (pág. 147)
Cisto epidérmico (pág. 797)
Dermatite atópica (pág. 163)
Dermatite de Berloque (pág. 763)
Dermatite de contato (pág. 147)
Eczema (pág. 91)
Elastose perfurante serpiginosa
Foliculite (pág. 351)
Impetigo (pág. 338)
Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos (pág. 784)
Pitiríase rósea (pág. 316)
Poiquilodermia de Civatte (pág. 744)
Pseudofoliculite (pág. 352)
Pseudoxantoma elástico
Psoríase (pág. 270)
Seio dental
Sicose da barba (fúngica, bacteriana) (pág. 354)
Tinea (pág. 502)
Verrugas (pág. 458)

Pescoço (região posterior)

Acne (pág. 226)
Acne queloidal (págs. 355, 944)
Ceratose actínica (pág. 812)
Cisto epidérmico (pág. 797)
Escoriações neuróticas (pág. 120)
Foliculite (pág. 351)
Furunculose (pág. 356)
Herpes-zóster (pág. 479)
Líquen simples crônico (págs. 104, 115)
Mancha salmão (pág. 903)
Tinea (pág. 503)



Pitiríase rósea



Eczema herpético



Psoríase



Dermatite atópica



Escoriações neuróticas



Tinea



Alergia à fragrância de cosméticos



Poiquilodermia de Civatte



Pseudofoliculite



Acne queloidal



Dermatite atópica



Psoríase



Acantose *nigricans*



Acne cística



Tinea corporis



Eczema



Herpes-zóster



Líquen simples crônico

Punho

Dermatite atópica (pág. 164)
Escabiose (pág. 586)
Líquen plano (pág. 323)
Líquen simples crônico (págs. 104, 115)



Dermatite atópica



Líquen plano



Líquen plano



Escabiose



Dermatite atópica



Líquen simples plano, atópico

Região Inframamária

Candidíase (pág. 532)
Dermatite seborreica (pág. 780)
Doença de Grover (pág. 334)
Hidradenite supurativa (pág. 260)
Intertrigo (pág. 501)
Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos (pág. 784)
Psoríase (pág. 274)
Tinea versicolor (pág. 537)



Candidíase



Candidíase



Doença de Grover



Hidradenite supurativa



Tinea versicolor

Tronco

Acne (pág. 231)
Anetoderma
Ceratose actínica (pág. 817)
Cisto epidérmico (pág. 796)
CTCL (micose fúngica) (pág. 832)
Dermatite atópica (pág. 160)
Dermatite seborreica (pág. 312)
Doença de Darier
Doença de Grover (pág. 334)
Doença de Hailey-Hailey (pág. 662)
Doença de Lyme (pág. 600)
Eczema (págs. 112, 783)
Eritema anular centrífugo
Erupção fixa por fármacos (pág. 576)
Erupção por fármacos (pág. 571)
Escabiose (pág. 586)
Esteatocistoma *multiplex*
Exantema viral (pág. 558)
Foliculite (clássica e banheira de hidromassagem) (págs. 351, 364)
Foliculite pitirospórica (pág. 540)
Granuloma anular (generalizado) (pág. 976)
Hanseníase
Hemangioma (da criança) (pág. 890)
Herpes-zóster (pág. 479)
Líquen escleroso (pág. 327)
Líquen plano (pág. 320)
Lúpus eritematoso (págs. 684, 685)
Mácula *ash-leaf* (folha de freixo)(pág. 989)
Mamilo assessório
Mastocitose (pág. 211)
Miliária (pág. 263)
Morfeia (pág. 708)
Nevo anêmico (pág. 770)
Nevo halo (pág. 885)
Nevo *spilus* (pág. 853)
Neurofibromatose de von Recklinghausen (pág. 984)
Parapsoríase (pág. 837)
Pediculose (piolho) (pág. 590)
Pênfigo foliáceo (pág. 650)
Pitiríase liquenoide (pág. 332)
Pitiríase rósea (pág. 316)
Pitiríase rubra pilar (pág. 309)
Poiquilodermia vascular atrófica (pág. 837)
Psoríase (gutata) (pág. 268)
Queloides (pág. 788)
Sarcoide
Sífilis (secundária) (pág. 401)
Siringoma eruptivo (pág. 800)
Tinea (pág. 502)
Tinea versicolor (pág. 537)
Varicela (pág. 475)
Varicela (pág. 544)
Telangiectasia nevoide unilateral (pág. 912)
Urticária pigmentosa (pág. 212)

Tórax

Acne (pág. 233)
Ceratose actínica (pág. 817)
Cisto capilar viloso eruptivo
Dermatite acantolítica transitória (doença de Grover) (pág. 334)
Dermatite seborreica (pág. 312)
Doença de Darier
Esteatocistoma *multiplex*
Nevo anêmico (pág. 770)
Queloides (pág. 788)
Siringoma eruptivo (pág. 800)
Tinea versicolor (pág. 537)



Dermatite atópica



Doença de Darier



Erupção por droga, ampicilina



Erupção por droga, ampicilina



Erupção por droga, induzida pela luz



Erupção por droga, pustulose exantematosa aguda generalizada

Tronco/Tórax



Doença de Grover



Erupção fixa por droga



Psoríase



Hanseníase



Granuloma anular



Pênfigo foliáceo



Exantema por enterovírus



Eczema, generalizado



Eczema, generalizado



Lúpus, subagudo



Herpes-zóster

Tronco/Tórax



Sífilis secundária



Foliculite por *Pseudomonas*



Psoríase, gutata



Exantema viral



Psoríase, eritrodérmica



Tinea versicolor



Líquen plano



Doença de Lyme



Mastocitose



Morfeia



Pitiríase liquenoide



Pitiríase rósea



Pitiríase rubra pilar

Virilha

Candidíase (pág. 523)
Ceratose seborreica (pág. 780)
Condiloma (pág. 421)
Dermatite seborreica (pág. 780)
Doença de Hailey-Hailey (pág. 662)
Doença de Paget extramamária (pág. 844)
Eritrasma (pág. 501)
Hidradenite supurativa (pág. 260)
Histiocitose X
Intertrigo (pág. 501)
Líquen simples crônico (págs. 105, 115)
Molusco contagioso (pág. 465)
Papilomas cutâneos (acrocordons) e pólipos (pág. 784)
Pênfigo (pág. 648)
Pênfigo familiar crônico benigno (pág. 662)
Psoríase (pág. 274)
Tinea (pág. 499)



Psoríase inversa



Pênfigo familiar benigno crônico (Doença de Hailey-Hailey)



Candidíase



Candidíase



Tinea



Eritrasma

Vulva

Angioqueratoma (pág. 904)
Cancroide (pág. 410)
Candidíase (pág. 527)
Carcinoma de células escamosas (pág. 824)
Carcinoma verrucoso (pág. 830)
Cisto epidérmico (pág. 797)
Dermatite alérgica por contato (pág. 133)
Doença de Bowen (pág. 821)
Doença de Paget extramamária (pág. 844)
Eczema (pág. 91)
Eritrasma (pág. 501)
Foliculite (pág. 351)
Furunculose (pág. 356)
Granuloma inguinal (pág. 412)
Herpes simples/zóster (págs. 433, 485)
Hidradenite supurativa (pág. 261)
Intertrigo (pág. 501)
Leucoplasia (pág. 829)
Líquen escleroso (pág. 328)
Líquen plano (pág. 325)
Líquen simples crônico (pág. 115)
Manchas de Fordyce (pág. 797)
Melanoma (pág. 862)
Molusco contagioso (pág. 428)
Nevo (pág. 848)
Pediculose (pág. 592)
Pênfigo cicatricial (pág. 658)
Pólipo fibroepitelial (pág. 785)
Psoríase (pág. 274)
Sífilis (pág. 398)
Síndrome de Behçet
Síndrome de Stevens-Johnson (pág. 716)
Verrugas (pág. 421)



Candidíase



Eczema com fissura



Herpes-zóster



Líquen plano, erosivo



Sífilis primária



Psoríase



Herpes simples, tipo 2, primário



Molusco contagioso



Líquen simples crônico



Líquen plano



Líquen escleroso



Verrugas

Capítulo 2

Terapia e Corticosteroides Tópicos

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- Terapia tópica
  - Cremes e loções emolientes
  - Ressecamento cutâneo grave (xerose)
  - Curativos úmidos
- Corticosteroides tópicos
  - Potência
  - Veículo
  - Combinações de esteroides-antibióticos
  - Quantidade de creme a dispensar
  - Aplicação
  - Reações adversas

TERAPIA TÓPICA

Uma grande variedade de medicações tópicas está disponível para tratar as doenças cutâneas (veja Formulário). Medicações específicas serão abordadas em detalhes nos capítulos apropriados, e os princípios básicos do tratamento tópico serão discutidos aqui.

A pele é uma barreira importante cuja função precisa ser mantida adequadamente. Qualquer agressão que remova água, lipídeos ou proteínas da epiderme altera a integridade dessa barreira e compromete a sua função. A restauração da barreira epidérmica normal é feita com o uso de sabonetes suaves, cremes e loções emolientes. Existe uma regra antiga e repetida com frequência a respeito da pele: "Se estiver seca, umedeça; se estiver úmida, seque."

DOENÇAS SECAS. A pele seca ou as lesões por ressecamento cutâneo perderam água e, em muitos casos, os lipídeos e as proteínas cutâneas ajudam a manter a hidratação da epiderme. Essas substâncias são repostas com cremes e loções emolientes.

DOENÇAS ÚMIDAS. As doenças inflamatórias exsudativas depletam o soro que permeia os complexos de lipídeos e proteínas da epiderme. Uma lesão úmida é tratada com compressas úmidas que suprimem a inflamação e desbridam crostas e soro. Ciclos repetidos de umidade e ressecamento acabam por secar a lesão. O uso excessivo de curativos úmidos causa ressecamento e descamação graves. Quando a fase úmida da doença estiver controlada, é preciso restaurar os lipídeos e as proteínas com o uso de cremes e loções emolientes, suspendendo o uso de compressas úmidas.

Cremes e loções emolientes

Cremes e loções emolientes restauram água e lipídeos da epiderme (veja Formulário). As formulações que contêm ureia ou ácido láctico possuem propriedades lubrificantes especiais e podem ser mais eficazes. Os cremes são mais espessos e mais lubrificantes do que as loções; a vaselina e o óleo mineral não contêm água.

Os cremes e as loções lubrificantes são mais eficazes se aplicados na pele úmida. O ideal é aplicar hidratantes depois do banho. Umedeça a pele, seque levemente e aplique o hidratante imediatamente. Os emolientes deverão ser aplicados com a frequência necessária para manter a pele macia. Substâncias químicas como mentol e fenol são acrescentadas às loções lubrificantes para controlar o prurido (veja Formulário).

Ressecamento cutâneo grave (xerose)

A pele fica mais seca nos meses de inverno quando a umidade é baixa. O "prurido do inverno" afeta mais comumente as mãos e a parte inferior das pernas. Inicialmente, a pele fica áspera e coberta com descamação branca e fina; posteriormente, pode aparecer uma descamação castanha ou marrom. A pele mais gravemente afetada pode ficar marcada com fissuras vermelhas superficiais. A pele seca pode coçar e arder. As formulações listadas no Formulário deverão ser usadas nos casos leves; o ressecamento cutâneo grave responde à loção de lactato a 12%.

Curativos úmidos

Curativos úmidos, também chamados de compressas, são um auxílio valioso no tratamento de doenças cutâneas exsudativas (úmidas) (Quadro 2-1). Nunca é demais enfatizar a sua importância na terapia tópica. A técnica de preparo e aplicação da compressa úmida está descrita na lista a seguir.

1. Pegue um pano limpo e macio, como, por exemplo, uma fronha ou uma camiseta. Não é preciso que o tecido seja novo ou esterilizado. É preciso lavar o material da compressa pelo menos uma vez ao dia, se ele for usado repetidamente.
2. Dobre o tecido de maneira a formar pelo menos quatro a oito camadas e corte-o para encaixar-se em uma área um pouco maior do que a área a ser tratada (Fig. 2-1).
3. Umedeça as compressas na solução e torça-as bem para que não fiquem encharcadas (nem pingando, nem levemente úmidas).
4. Coloque as compressas úmidas sobre a área afetada. Não despeje a solução em um curativo para mantê-lo úmido, pois tal prática aumenta a concentração da solução e pode causar irritações. Remova a compressa e substitua-a por uma nova.
5. Esses curativos são mantidos no local por 30 minutos a 1 hora. Os curativos podem ser usados duas a quatro vezes ao dia ou continuamente. Suspenda o uso das compressas úmidas quando a pele tornar-se seca. O ressecamento excessivo causa rachaduras e fissuras na pele.

As compressas úmidas proporcionam os seguintes benefícios:

- *Ação antibacteriana:* Acetato de alumínio, ácido acético ou nitrato de prata podem ser acrescentados à água para proporcionar um efeito antibacteriano (Tabela 2-1).
- *Desbridamento da ferida:* Uma compressa úmida macera vesículas e crostas, ajudando a desbridar esses materiais quando a compressa é removida.
- *Supressão da inflamação:* As compressas têm um forte efeito anti-inflamatório. O resfriamento evaporativo causa constrição dos vasos cutâneos superficiais, diminuindo, assim, o eritema e a produção de soro. As compressas frias controlam processos inflamatórios agudos, tais como a reação aguda causada pela dermatite por substâncias tóxicas (toxicodermatite), mais rapidamente do que corticosteroides tópicos ou administrados por via oral.
- *Ressecamento:* Os curativos úmidos fazem com que a pele resseque. Umedecer algo para ressecar pode parecer paradoxal, mas os efeitos de ciclos repetidos de umedecimento e ressecamento são observados na descamação labial causada pelo ato de repetidamente umedecer os lábios com a língua; dermatite irritativa das mãos, causada por lavagens repetidas; e a síndrome das meias empapadas em crianças, causada pela transpiração nos pés.

A temperatura da solução da compressa deverá ser fria quando se deseja um efeito anti-inflamatório, e morna quando o objetivo é desbridar uma lesão infectada, com crostas. Cobrir a

Quadro 2-1 **Doenças Tratadas com Compressas Úmidas**
Inflamação eczematosa aguda (toxicodermatites)
Inflamação eczematosa com infecção secundária (pústulas)
Impetigo bolhoso
Herpes simples e herpes-zóster (lesões vesiculares)
Lesões exsudativas infectadas de qualquer tipo
Picadas de insetos
Intertrigo (virilha ou submamário)
Eczema numular (lesões exsudativas)
Dermatite de estase (lesões exsudativas)
Úlceras de estase
Queimaduras de sol (estágio bolhoso)
Tinea pedis (estágio vesicular ou infecções maceradas)



Figura 2-1 Compressas úmidas frias controlam a inflamação aguda.

Tabela 2-1 Soluções para Curativos Úmidos

Solução	Preparação	Indicações
Água	Água da torneira; não precisa ser esterilizada	Toxicodermatite, queimadura de sol, qualquer processo exsudativo ou inflamado não infectado
Solução de Burow Pó adstringente Tabletes efervescentes	Dissolver pó ou tablete em água	Levemente antisséptica; para inflamação aguda, toxicodermatite, picadas de insetos, pé de atleta
Nitrato de prata 0,1%-0,5% (preparado por alguns farmacêuticos e alguns hospitais)	Fornecido como uma solução 50% aquosa; mancha a pele de marrom-escuro e mancha metais com preto.	Bactericida para lesões infectadas exsudativas (p. ex., úlceras de estase e dermatite de estase)
Ácido acético a 1%-2,5%	O vinagre é ácido acético a 5%. Faça uma solução a 1% misturando ½ xícara de vinagre (branco ou tinto) a 500 mL de água	Bactericida para determinadas bactérias Gram-negativas (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*), otite externa, intertrigo por *Pseudomonas*

compressa úmida com uma toalha ou plástico inibe a evaporação, promove a maceração e aumenta a temperatura da pele, o que facilita o crescimento bacteriano.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Os corticosteroides tópicos são uma ferramenta poderosa para tratar doenças cutâneas. Entender o uso correto desses agentes resultará no tratamento bem-sucedido de uma variedade de problemas dermatológicos. Existem muitos produtos disponíveis, mas todos basicamente têm as mesmas propriedades anti-inflamatórias, diferindo apenas em termos de potência, base e preço.

Potência

POTÊNCIA (GRUPOS I A VII). As propriedades anti-inflamatórias dos corticosteroides tópicos resultam em parte da sua capacidade de induzir a vasoconstrição dos pequenos vasos sanguíneos na derme superior. Essa propriedade é usada em um procedimento testagem para determinar a potência de cada novo produto. Esses produtos são subsequentemente tabulados em sete grupos, sendo o grupo I o mais forte e o grupo VII o mais fraco (veja Formulário e a parte pré-textual no interior do livro). As seções de tratamento deste livro recomendam esteroides tópicos pelo número do grupo, em vez de pelo nome genérico ou de marca, porque os agentes em cada grupo são essencialmente equivalentes em termos de potência.

Concentrações menores das mesmas marcas podem ter o mesmo efeito em ensaios de vasoconstrição que as concentrações maiores do mesmo produto. Um estudo mostrou que não havia diferença em termos de vasoconstrição entre cremes a 0,025%, 0,1% ou 0,5%.

ESCOLHENDO UMA POTÊNCIA APROPRIADA. As orientações para escolher a força e a marca apropriada dos esteroides tópicos estão apresentadas no Quadro 2-2 e na Figura 2-2. Os melhores resultados são obtidos quando formulações de potência adequada são usadas por um período de tempo específico. Formulações "mais seguras" de menor potência muitas vezes não proporcionam o controle adequado. Pacientes que não respondem a um agente depois de 1 a 4 semanas de tratamento devem ser reavaliados.

Quadro 2-2 **Potência Sugerida de Esteroides Tópicos para Iniciar o Tratamento***

Grupos I-II	Grupos III-V	Grupos VI-VII
Psoríase	Dermatite atópica	Dermatite (pálpebras)
Líquen plano	Eczema numular	Dermatite (área da fralda)
Lúpus discoide†	Eczema asteatótico	Dermatite leve (face)
Eczema grave da mão	Dermatite de estase	Inflamação anal leve
Toxicodermatite (grave)	Dermatite seborreica	Dermatite seborreica
Líquen simples crônico	Líquen escleroso e atrófico (vulva)	
Eczema hiperceratótico	Intertrigo (percurso breve)	
Rachadura nos pés	*Tinea* (percurso breve para controlar inflamação)	
Líquen escleroso e atrófico (pele)	Escabiose (pós-escabicida)	
Alopecia areata	Intertrigo (casos graves)	
Eczema numular (grave)	Inflamação anal (casos graves)	
Dermatite atópica (casos adultos resistentes)	Dermatite grave (face)	

*Interrompa o tratamento, mude para um agente menos potente ou use tratamento intermitente, uma vez que a inflamação esteja controlada.
†O uso na face pode se justificar.



Figura 2-2

ESTEROIDES TÓPICOS MEGAPOTENTES (GRUPO I)

Propionato de clobetasol, propionato de halobetasol, dipropionato de betametasona e diacetato de diflorasona são os esteroides tópicos mais potentes disponíveis. O clobetasol e o halobetasol são os mais potentes, e a betametasona e a diflorasona são equipotentes.

Em termos gerais, não mais que 45 a 60 gramas (g) de creme ou pomada devem ser usados semanalmente (Tabela 2-2). Os efeitos colaterais são minimizados e a eficácia é maior quando a medicação é aplicada uma ou duas vezes ao dia por 2 semanas, seguidas de 1 semana de pausa. Esse esquema cíclico (dose-pulso) é mantido até ocorrer a resolução do quadro. Doses intermitentes (p. ex., uma ou duas vezes por semana) podem levar a uma remissão prolongada da psoríase, se usadas depois da cura inicial. Por outro lado, pode-se adotar o uso intermitente de um esteroide tópico mais fraco, como manutenção. A diflorasona pode ser usada na oclusão do curativo com plástico; clobetasol, halobetasol e betametasona não deverão ser usados com curativos oclusivos.

É preciso monitorar os pacientes com atenção. Efeitos colaterais como atrofia e supressão adrenal são uma possibilidade real, especialmente com o uso não supervisionado dessas medicações. Prescrições adicionais deverão ser estritamente limitadas. Acrescente a advertência "Não aplicar na face, nas axilas e na virilha" às prescrições para tratar outras áreas. Explique que o uso prolongado causa uma exacerbação pós-esteroide que consiste em eritema e pápulas na face e atrofia nas axilas e na virilha.

CONCENTRAÇÃO. A concentração do esteroide listada na embalagem não pode ser usada para comparar a sua potência com a de outros esteroides. Alguns esteroides são bem mais potentes do que outros e só precisam estar presentes em concentrações pequenas para produzirem o efeito máximo. Contudo, é difícil convencer alguns pacientes de que o creme de clobetasol a 0,05% (grupo I) é mais potente que a hidrocortisona a 1% (grupo VII).

Não é preciso saber muitos nomes de marcas de esteroides. A familiaridade com uma formulação dos grupos II, V e VII permite que o médico trate efetivamente qualquer doença cutânea responsiva a esteroides. A maioria dos esteroides tópicos é fluorada (i.e., um átomo de flúor foi acrescentado à molécula de hidrocortisona). A fluoração aumenta a potência e a possibilidade de efeitos colaterais. Produtos como o creme de valerato de hidrocortisona são mais potentes sem fluoração; entretanto, os efeitos colaterais são possíveis com esse esteroide de potência mediana.

COMPOSIÇÃO. Evite que o farmacêutico prepare ou dilua cremes esteroides tópicos. O ingrediente ativo pode não ser dispensado de maneira uniforme, resultando em um creme de concentração variável. O custo de preparação do farmacêutico geralmente é mais alto em função da necessidade de necessário trabalho adicional. Cremes esteroides de alta qualidade, como a triancinolona acetonida, encontram-se disponíveis em grandes quantidades a um custo baixo.

NOMES GENÉRICOS *VERSUS* NOMES COMERCIAIS. Existem muitas formulações genéricas de esteroides tópicos disponíveis (p. ex., propionato de clobetasol, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, fluocinolona acetonida, fluocinonida, hidrocortisona e triancinolona acetonida). É permitido que o farmacêutico substitua medicações comerciais por genéricas, a menos que o médico escreva na prescrição "não substituir". Ensaios de vasoconstrição mostraram grandes diferenças em termos de atividade das formulações genéricas comparadas aos equivalentes comerciais: muitas são inferiores, algumas são equivalentes e poucas são mais potentes do que seus equivalentes de marca. Muitos esteroides tópicos genéricos contêm veículos com ingredientes diferentes (p. ex., conservantes) de seus equivalentes de marca.

Veículo

O veículo, ou base, é a substância na qual o ingrediente ativo é dispersado. A base determina a taxa em que o ingrediente ativo é absorvido através da pele. Componentes de algumas bases podem causar irritação ou alergia.

CREMES. A base do creme é uma mistura de diversas substâncias químicas orgânicas (óleos) e água, e geralmente contém um conservante. Os cremes têm as seguintes características:

- Cor branca e textura pouco oleosa
- Componentes que podem causar irritação, ardência e alergia
- Alta versatilidade (i.e., podem ser usados praticamente em qualquer área); portanto, os cremes são a base com mais frequência prescrita

Tabela 2-2 Restrição ao Uso de Esteroides Tópicos do Grupo I*

	Duração da terapia	Gramas por semana	Uso sob oclusão
Propionato de clobetasol	14 dias	60	Não
Solução de clobetasol para o couro cabeludo	14 dias	50 ml	Não
Espuma de clobetasol	14 dias	50	Não
Propionato de halobetasol	14 dias	60	Não
Dipropionato de betametasona	Irrestrito	45	Não
Diacetato de diflorasona	Irrestrito	Irrestrito	Irrestrito

*As restrições estão listadas nas bulas.

- Possível efeito de ressecamento com o uso contínuo; portanto, melhores para tratar inflamações exsudativass agudas
- Mais úteis para áreas intertriginosas (p. ex., virilha, área retal e axila)

POMADAS. A base da pomada contém um número limitado de substâncias orgânicas, consistindo basicamente em gorduras, como vaselina, com pouca ou nenhuma água. Muitas pomadas são livres de conservantes. As pomadas têm as seguintes características:

- Translúcidas (parecem vaselina)
- A sensação oleosa permanece na superfície da pele
- Mais lubrificação, desejável para lesões mais secas
- Maior penetração da medicação do que com os cremes e, portanto, mais potência (veja a parte pré-textual no interior do livro; creme de triancinolona no grupo V e pomada de triancinolona no grupo IV)
- Excessivamente oclusivas para inflamações eczematosas (exsudativas) agudas ou áreas intertriginosas, como, por exemplo, a virilha

GÉIS. Os géis são misturas não gordurosas de propilenoglicol e água; alguns podem conter álcool. Os géis têm as seguintes características:

- Uma base clara, às vezes com uma consistência gelatinosa
- Úteis para inflamações exsudativas agudas, tais como reação por toxicodermatite, e em áreas do couro cabeludo, onde outros veículos embaraçam o cabelo

SOLUÇÕES E LOÇÕES. As soluções podem conter água e álcool, bem como outras substâncias químicas. As soluções têm as seguintes características:

- Aparência clara ou leitosa
- Mais úteis para o couro cabeludo, porque penetram facilmente através do cabelo, não deixando resíduos
- Podem resultar em ardência e ressecamento quando aplicadas em áreas intertriginosas, como a virilha

ESPUMAS. Existem formulações em espuma. Não é recomendado o tratamento por mais de 2 semanas consecutivas, e a dosagem total não deverá exceder a 50 g por semana em virtude do potencial da medicação de suprimir o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). Não é recomendado o uso em crianças com menos de 12 anos de idade. A espuma espalha-se pelos fios de cabelo até atingir o couro cabeludo, onde se dissolve e libera o agente ativo. As espumas são úteis para tratar dermatoses do couro cabeludo e em outras áreas de inflamação eczematosa aguda, como a causada pela toxicodermatite e a psoríase em placas. As espumas podem causar ardência pouco depois de aplicadas. Espumas emolientes não causam ardência.

Combinações de esteroides e antibióticos

COMBINAÇÃO DE ANTIFÚNGICO E CORTICOIDE. É indicada para o tratamento tópico do pé de atleta (*tinea pedis*), da micose da virilha (*tinea cruris*) e da micose da pele do corpo (*tinea corporis*). Esse produto é usado por muitos médicos como agente anti-inflamatório tópico de escolha. A maioria das doenças cutâneas inflamatórias não é infectada ou contaminada por fungo.

OUTRAS COMBINAÇÕES DE ANTIBIÓTICOS E CORTICOSTEROIDES. A nistatina-triancinolona acetonida é indicada para o tratamento de candidíase cutânea. A nistatina não trata os fungos que causam a *tinea pedis*. A maioria das doenças cutâneas responsivas a esteroides pode ser tratada com sucesso sem antibióticos tópicos.

Quantidade de creme a dispensar

A quantidade de creme dispensada é muito importante. Os pacientes não gostam de receber uma prescrição de um tubo de 60 g de creme que custa R$ 50,00 para tratar uma pequena área de dermatite na mão. O uso irrestrito e não supervisionado de cremes esteroides potentes pode levar a efeitos colaterais. Os pacientes baseiam-se no julgamento do médico para determinar a quantidade correta do agente tópico. Se uma quantidade pequena demais for prescrita, os pacientes podem concluir que o tratamento não funcionou. É recomendável permitir uma quantidade suficiente de creme e, então, estabelecer limites quanto à duração e frequência de aplicação. Muitos esteroides (p. ex., triancinolona, hidrocortisona) estão disponíveis na forma genérica. Eles são comprados a granel pelo farmacêutico e podem ser dispensados em grandes quantidades com uma economia de custo considerável.

A quantidade de creme necessária para cobrir uma determinada área pode ser calculada lembrando-se que 1 g de creme cobre 100 centímetros cúbicos de pele. A superfície inteira da pele de um adulto de tamanho mediano é coberta por 20 a 30 g de creme.

A unidade da ponta do dedo e a regra da mão proporcionam um meio de estimar a quantidade de creme a dispensar e aplicar.

UNIDADE DA PONTA DO DEDO. Uma unidade de ponta do dedo (UPD) é a quantidade de pomada extraída de um tubo com um bico de 5 mm de diâmetro, aplicada da dobra da pele distal até a ponta do dedo indicador. Uma UPD pesa aproximadamente 0,5 g.

A REGRA DA MÃO. A área da mão pode ser usada para estimar a área total de acometimento de uma doença cutânea e calcular a quantidade de pomada necessária. Uma área da mão de pele acometida requer 0,5 UPD ou 0,25 g de pomada, ou quatro áreas de mão equivalem a 2 UPDs, o que é igual a 1 g. A área de uma face da mão representa aproximadamente 1% da área da superfície corporal e, portanto, requer 1 UPD (2 unidades de mão) para cobrir 2% da superfície corporal. Aproximadamente 282 g são necessários para aplicações duas vezes ao dia para a área corporal total (exceto o couro cabeludo) por 1 semana.

Aplicação

FREQUÊNCIA

TAQUIFILAXIA. A taquifilaxia refere-se à diminuição na responsividade a um agente em consequência de indução enzimática. O termo é usado em dermatologia em referência à tolerância aguda à ação vasoconstritora de corticosteroides aplicados topica-

mente. Experimentos revelaram que a vasoconstrição diminui progressivamente quando um esteroide tópico potente é aplicado à pele três vezes ao dia, por 4 dias. A resposta vasoconstritora retornava 4 dias depois da suspensão da terapia. Esses experimentos corroboram anos de queixas dos pacientes quanto às respostas inicialmente marcantes a novos esteroides tópicos que diminuem com o uso constante. Seria, então, razoável instruir os pacientes a aplicar os cremes em um esquema interrompido.

DOSAGEM INTERMITENTE

Esteroides tópicos do grupo I. Ainda não foram determinados esquemas posológicos ideais para o uso de esteroides tópicos potentes. Estudos mostram que doenças resistentes a esteroides, como a psoríase em placas e o eczema da mão, respondem melhor quando o clobetasol é aplicado duas vezes ao dia, por 2 a 3 semanas. O tratamento é reiniciado depois de 1 semana de pausa. O esquema de 2 semanas de tratamento, seguido por 1 semana de pausa, é repetido até que as lesões tenham desaparecido.

O tratamento intermitente de lesões curadas pode levar à remissão prolongada. Pacientes psoriáticos com eritema prolongado permanecem livres de lesões com aplicações três vezes ao dia em 1 dia por semana. Aplicações duas vezes por semana de clobetasol mantêm 75% dos pacientes psoriáticos e 70% dos acometidos por eczema na mão em remissão.

Ciclos rápidos semanais de corticosteroides tópicos podem ter um papel em manter a dermatite atópica de um adulto sob controle. Aplicações semanais de pomada de fluticasona, feitas uma vez ao dia, por 2 dias consecutivos a cada semana, mantiveram as melhoras conseguidas depois da fase inicial de tratamento e recidiva tardia.

Esteroides tópicos dos grupos II a VII. A frequência ideal de aplicação e duração do tratamento para esteroides tópicos ainda não foi determinada. Resultados adequados e adesão por parte dos pacientes ocorrem quando as seguintes etapas são seguidas:

1. Aplique esteroides tópicos dos grupos II a VI duas vezes ao dia.
2. Limite a duração da aplicação para 2 a 6 semanas.
3. Se o controle adequado não for alcançado, interrompa o tratamento por 4 a 7 dias e inicie um outro curso de tratamento.

O controle excelente pode ser conseguido com dosagens-pulso. Estas são diretrizes gerais; instruções e limitações mais específicas devem ser estabelecidas para cada caso individual.

MÉTODOS

APLICAÇÃO SIMPLES. Cremes e pomadas devem ser aplicados em camadas finas e lentamente massageados no local, uma a quatro vezes ao dia. Não é preciso lavar antes de cada aplicação. Continue o tratamento até que a lesão tenha desaparecido. Muitos pacientes diminuem a frequência das aplicações ou suspendem completamente o tratamento quando as lesões parecem melhorar rapidamente. Outros ficam tão impressionados com a eficácia desses agentes que continuam o tratamento mesmo depois de a doença ter cedido, a fim de evitar a recidiva; reações adversas podem ocorrer com tal prática.

Diferentes áreas da pele variam em termos de sua capacidade de absorver medicações tópicas. A pele fina da pálpebra cicatriza rapidamente com esteroides do grupo VI ou VII, enquanto a pele mais espessa das palmas e das solas oferece uma barreira maior à penetração de medicações tópicas e requer uma terapia mais potente. Áreas intertriginosas (com atrito de pele contra pele; p. ex., axila, virilha, área retal e embaixo das mamas) respondem mais rapidamente a cremes de potência mais fraca. A aposição de duas superfícies cutâneas tem o mesmo efeito de um curativo oclusivo, o que aumenta muito a penetração do agente terapêutico. A pele de bebês e crianças pequenas é mais receptiva aos medicamentos tópicos e responde mais rapidamente a cremes mais fracos. A fralda do bebê tem o mesmo efeito oclusivo de um curativo plástico. A penetração de cremes esteroides é muito maior; portanto, apenas formulações do grupo V, VI ou VII deverão ser usadas sob uma fralda. A pele inflamada absorve medicações tópicas bem mais efetivamente. Isso explica por que áreas vermelhas e inflamadas geralmente têm uma resposta inicial tão rápida quando tratadas com esteroides tópicos mais fracos.

OCLUSÃO. A oclusão com um curativo plástico é um método eficaz para aumentar a absorção de esteroides tópicos. O curativo plástico mantém a transpiração contra a superfície da pele, hidratando a camada superficial da epiderme, o estrato córneo. A medicação tópica penetra no estrato córneo umedecido 10 a 100 vezes mais efetivamente do que penetra a pele seca. Erupções resistentes à aplicação simples podem curar-se rapidamente com a introdução de um curativo plástico. Praticamente qualquer área pode ser ocluída; o corpo inteiro pode ser ocluído com uma roupa de ginástica de vinil, disponível nas lojas de artigos esportivos.

É preciso ter cautela ao usar oclusão. A oclusão de áreas úmidas pode estimular o rápido desenvolvimento de infecções. Os curativos oclusivos são usados mais comumente com cremes do que com pomadas, mas as pomadas podem ser cobertas se as lesões forem particularmente secas. Produtos mais fracos e mais baratos (p. ex., creme de triancinolona a 0,1%) oferecem resultados excelentes. Grandes quantidades desse produto podem ser adquiridas com uma economia de custo substancial.

Método de oclusão. A área deverá ser limpa com água e sabão suave. Sabonetes antibacterianos são desnecessários. O medicamento é levemente massageado nas lesões e a área inteira é coberta com plástico (p. ex., sacos plásticos ou luvas; Figs. 2-3 a 2-5). O curativo plástico deve ser preso com fita adesiva de maneira a ficar próximo da pele, e as pontas são seladas com curativo hermético, se necessário. O plástico pode ser mantido no lugar com uma bandagem ou uma meia. Os melhores resultados são obtidos se o curativo permanecer no lugar por pelo menos 2 horas. Muitos pacientes consideram que a hora de dormir é a mais conveniente para colocar um curativo plástico e, portanto, conseguem usá-lo por 8 horas. Mais medicação é aplicada pouco depois de se remover o curativo plástico e enquanto a pele ainda está úmida.

Os curativos não deverão permanecer na área continuamente, em virtude do risco de desenvolver infecção ou oclusão folicular no local. Se uma área ocluída subitamente piorar ou desenvolver pústulas, deve-se desconfiar de uma infecção, geralmente por *estafilococos* (Fig. 2-6). Neste caso, deve-se então administrar antibió-

ticos anti-estafilocócicos (p.ex., cefalexina, 500 mg quatro vezes ao dia).

Um esquema de oclusão razoável é o de duas vezes ao dia por um período de 2 horas ou por 8 horas na hora de dormir, com a aplicação simples, uma ou duas vezes durante o dia.

Áreas ocluídas muitas vezes ficam ressecadas, e o uso de cremes ou loções lubrificantes deverá ser encorajado. O creme ou a loção pode ser aplicado pouco depois de se aplicar o medicamento, quando o curativo plástico for removido, ou em outro momento mais conveniente.

ABSORÇÃO SISTÊMICA

A possibilidade de produzir efeitos colaterais sistêmicos pela absorção de esteroides tópicos é uma preocupação de todos os médicos que usam esses agentes. Alguns relatos de caso documentaram efeitos sistêmicos depois da aplicação tópica de glicorticoides por períodos prolongados. Catarata, retardo e problemas de crescimento e síndrome de Cushing foram descritos.



Figura 2-3 Oclusão da mão. Um saco plástico é enfiado e pressionado contra a pele para expelir o ar. A fita adesiva é fixada ao redor do saco.



Figura 2-4 Oclusão do braço. Um filme plástico envolve a extremidade e é preso nas extremidades com fita adesiva. Um saco plástico com o fundo cortado pode ser usado como uma manga e fixado no lugar com uma fita adesiva ou bandagem.



Figura 2-5 Oclusão do corpo inteiro. Uma roupa de ginástica de vinil é uma maneira conveniente de ocluir o corpo inteiro.



Figura 2-6 Infecção em seguida à oclusão. Surgiram pústulas na periferia de uma lesão eczematosa. O curativo plástico fora deixado no lugar por 24 horas.

EVITE FORMULAÇÕES "SEGURAS" MAIS FRACAS. Em uma tentativa de evitar complicações, os médicos muitas vezes optam por uma formulação esteroide mais fraca do que a indicada; essas formulações mais fracas com muita frequência são decepcionantes e não produzem o efeito anti-inflamatório desejado. A doença não melhora, mas, sim, piora em função do tempo gasto usando o creme ineficaz. O prurido continua, o paciente pode desenvolver infecção e ficar frustrado. O tratamento de uma inflamação intensa com creme de hidrocortisona a 0,5% é uma perda de tempo e dinheiro. Geralmente, um esteroide tópico de potência adequada (Quadro 2-2) deverá ser usado duas a quatro vezes ao dia por um período de tempo específico, como, por exemplo, 7 a 21, dias, a fim de se obter o controle rápido da afecção. Até mesmo durante esse intervalo breve, existe a possibilidade de supressão adrenal, quando esteroides dos grupos I a III são usados para tratar áreas extensas de pele inflamada. Essa supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal geralmente é reversível em 24 horas e é muito pouco provável que produza os efeitos colaterais característicos do uso sistêmico prolongado.

CRIANÇAS. Muitos médicos preocupam-se com a absorção sistêmica e não usarão esteroides tópicos mais fortes do que hidrocortisona a 1% em bebês. O esteroide tópico do grupo V, creme de propionato de fluticasona a 0,05%, parece seguro para o tratamento do eczema grave por até 4 semanas em crianças acima dos 3 meses de idade. Crianças entre 3 meses e 6 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (≥ 35% da área de superfície corporal; área de superfície corporal média tratada, 64%) foram tratadas com creme de propionato de fluticasona a 0,05% duas vezes ao dia, por 3 a 4 semanas. *PMID:11862174* Os níveis médios de cortisol eram semelhantes no início e no final do tratamento. A segurança relativa de esteroides tópicos moderadamente fortes e sua relativa isenção de toxicidade sistêmica grave a despeito do uso disseminado em crianças muito jovens ficaram claramente demonstradas. Os pacientes deverão ser tratados por um período de tempo específico, com uma medicação de potência apropriada. Os cremes esteroides não deverão ser usados continuamente por muitas semanas, e os pacientes que não respondem de uma maneira previsível deverão ser reavaliados.

Devem-se evitar esteroides tópicos do grupo I em crianças pré-púberes. Use apenas esteroides do grupo VI ou VII na área da fralda e por apenas 3 a 10 dias. Monitore os padrões de crescimento nas crianças que recebem terapia crônica com glicocorticoides tópicos.

ADULTOS. Pode ocorrer supressão durante intervalos curtos de tratamento com esteroides tópicos do grupo I ou II, mas a recuperação é rápida quando o tratamento é descontinuado. Os médicos podem prescrever agentes mais fortes quando apropriado, mas o paciente deve ser advertido de que o agente só deverá ser usado pelo período de tempo indicado.

Reações adversas

Na medida em que as informações a respeito dos perigos potenciais de esteroides tópicos potentes foram tão disseminadas, alguns médicos pararam de prescrevê-los. Os esteroides tópicos têm sido usados por aproximadamente 50 anos com um perfil de segurança excelente. Entretanto, eles de fato têm o potencial de produzir uma série de reações adversas. Uma vez que estas estejam entendidas, o esteroide de potência mais apropriada pode ser prescrito com segurança e confiança. As reações adversas relatadas aos esteroides tópicos estão listadas no Quadro 2-3. Uma breve descrição de algumas das mais importantes reações adversas está apresentada nas páginas a seguir.

ROSÁCEA E DERMATITE PERIORAL INDUZIDAS POR ESTEROIDE

A rosácea induzida por esteroide é um efeito colateral observado com frequência em mulheres de pele clara, que inicialmente se queixam de eritema com ou sem pústulas – a "tez vermelho-queimada". Em um exemplo típico, o médico prescreve um esteroide tópico suave que inicialmente produz resultados agradáveis. Ocorre então tolerância (taquifilaxia) e um esteroide tópico novo e mais potente é prescrito para suprimir o eritema e as pústulas que podem aparecer em seguida ao uso de formulação mais fraca. Essa progressão para cremes mais potentes pode continuar até que esteroides do grupo II sejam aplicados várias vezes ao dia. A Figura 2-7 mostra uma mulher de meia-idade que aplicou um creme esteroide do grupo V uma vez ao dia, durante 5 anos. Eritema intenso e pustulação ocorrem a cada vez que se tenta descontinuar o tratamento tópico. A pele pode tornar-se atrófica e vermelha, com sensação de ardência.

Quadro 2-3 **Reações Adversas a Esteroides Tópicos**

- Rosácea, dermatite perioral, acne
- Atrofia cutânea com telangiectasia, pseudocicatrizes estreladas (braços), púrpura, estrias (por oclusão anatômica; p. ex., virilha)
- *Tinea* incógnita, impetigo incógnito, escabiose incógnita
- Hipertensão ocular, glaucoma, catarata
- Dermatite de contato alérgica
- Absorção sistêmica
- Ardência, prurido, irritação, ressecamento causado pelo veículo (p. ex., propilenoglicol)
- Miliária e foliculite em seguida à oclusão com plástico
- Clareamento da pele por vasoconstrição aguda
- Fenômeno de rebote (p. ex., a psoríase piora depois que o tratamento é interrompido)
- Úlceras da perna não cicatrizantes; esteroides aplicados a qualquer úlcera da perna retardam o processo de cura
- Hipopigmentação
- Hipertricose da face



Numerosas pápulas vermelhas formaram-se nas bochechas e na testa com o uso diário constante de um esteroide tópico do grupo V por mais de 5 anos.

Dez dias depois de descontinuar o uso do esteroide tópico do grupo V.

Figura 2-7 Rosácea induzida por esteroide.

A dermatite perioral (Fig. 7-52) é às vezes causada pela aplicação crônica de esteroides tópicos na parte inferior da face; pústulas, eritema e descamação ocorrem ao redor do nariz, da boca e do queixo.

TRATAMENTO. É preciso descontinuar os esteroides tópicos fortes. Doxiciclina (100 mg uma ou duas vezes ao dia) ou eritromicina (250 mg quatro vezes ao dia) podem reduzir a intensidade do eritema e da pustulação de rebote que ocorrem previsivelmente durante os primeiros 10 dias (Figs. 2-8 a 2-11). Ocasionalmente, compressas úmidas frias com ou sem creme de hidrocortisona a 1% são necessárias, se o rebote for intenso. Posteriormente, lubrificantes não comedogênicos suaves (os que não induzem acne) podem ser usados para o ressecamento e a descamação que ocorrem. O eritema e as pústulas geralmente mantêm-se menos intensamente por meses. Dosagens baixas de doxiciclina (50 mg duas vezes ao dia) ou eritromicina (250 mg duas ou três vezes ao dia) podem ser mantidas até que a erupção ceda. As pústulas e o eritema acabam cedendo, mas um pouco de telangiectasia e atrofia podem ser permanentes.



Figura 2-8 Eritema intenso e pustulação surgiram 10 dias depois de descontinuar o uso de um esteroide tópico do grupo V. O creme tinha sido aplicado todos os dias durante 1 ano.

ROSÁCEA E DERMATITE PERIORAL INDUZIDAS POR ESTEROIDE



Figura 2-9 Dermatite perioral. Pústulas e eritema surgiram em uma distribuição perioral em seguida a vários cursos de um esteroide tópico do grupo III na face inferior. A inflamação manifesta-se pouco depois de o esteroide tópico ser descontinuado.

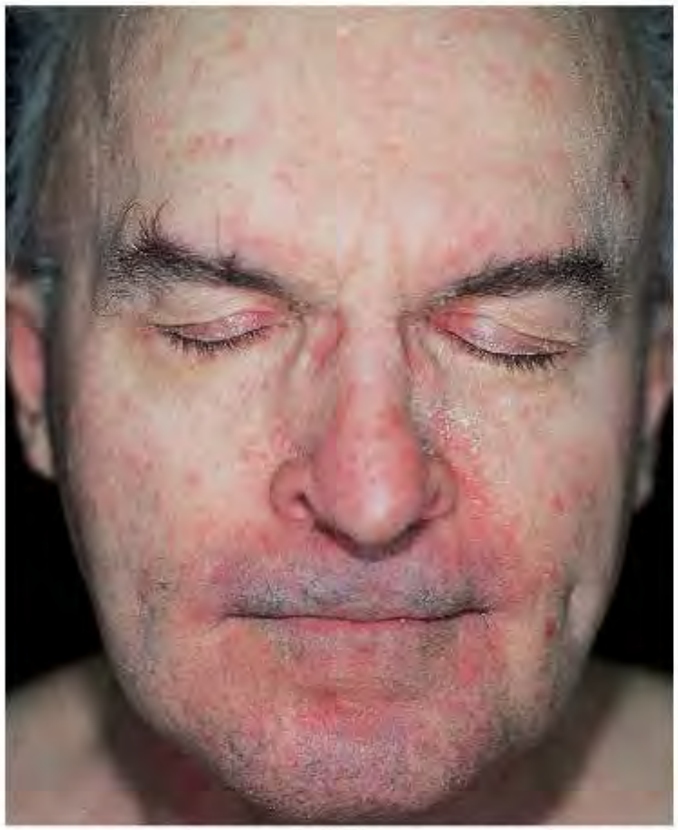


Figura 2-10 Rosácea induzida por esteroide. Uma erupção pustular difusa e dolorosa ocorreu em seguida à aplicação diária por 12 semanas do esteroide tópico do grupo II fluocinonida.



Figura 2-11 Acne induzida por esteroide. A aplicação repetida na face inteira de esteroide tópico do grupo V resultou nesta erupção pustular difusa. A inflamação melhorava cada vez que o esteroide tópico era usado, mas exacerbava com maior intensidade cada vez que a medicação era interrompida.



Figura 2-12 Telangiectasia induzida por esteroide. O paciente na Figura 2-14 suspendeu todos os esteroides tópicos. Um ano depois, ele apresentava telangiectasia permanente nas bochechas. Sua pressão intraocular estava alta, mas voltou próximo aos níveis normais 3 meses depois de suspender a fluocinonida.

ATROFIA

O uso prolongado de esteroides tópicos fortes na mesma área pode resultar no afinamento da epiderme e mudanças regressivas no tecido conjuntivo na derme. As áreas afetadas muitas vezes ficam levemente deprimidas em relação à pele normal e, em geral, revelam telangiectasias, proeminência de veias subjacentes e hipopigmentação. Púrpura e equimose resultam de traumas menores. A pele fica flácida, enrugada e lustrosa. A face (Figs. 2-12 a 2-15), os dorsos das mãos (Fig. 2-16), as superfícies extensoras dos antebraços e pernas e as áreas intertriginosas são particularmente suscetíveis. Na maioria dos casos, a atrofia é reversível e pode se esperar que desapareça no percurso de alguns meses. Doenças (como psoríase) que respondem lentamente a esteroides tópicos fortes demandam semanas de terapia; pode-se esperar o desenvolvimento de atrofia subsequentemente (Fig. 2-17).



Figura 2-13 Atrofia e telangiectasia depois do uso contínuo de um esteroide tópico do grupo IV por 6 meses. A atrofia pode melhorar depois que o esteroide tópico é descontinuado, mas a telangiectasia geralmente persiste.



Figura 2-14 Eritema induzido por esteroide. Este paciente usou o esteroide tópico do grupo II fluocinonida quase constantemente por 12 anos. Ocorria eritema, em vez de pústulas, cada vez que a medicação era suspensa.

ATROFIA INDUZIDA POR ESTEROIDE



A aplicação diária do esteroide tópico do grupo II desoximetasona nas pálpebras resultou em atrofia quase completa da derme. As pálpebras sangravam espontaneamente quando tocadas. A pressão intraocular estava elevada. Houve uma melhora marcante na atrofia e na pressão intraocular 8 semanas depois de descontinuar o esteroide tópico.



A aplicação diária de um esteroide tópico do grupo II na pele do abdome produziu uma atrofia grave com telangiectasia.

Figura 2-15



Figura 2-16 Atrofia grave induzida por esteroide depois da terapia oclusiva contínua durante vários meses. Ocorre uma melhora significativa na atrofia depois que os esteroides tópicos são descontinuados.

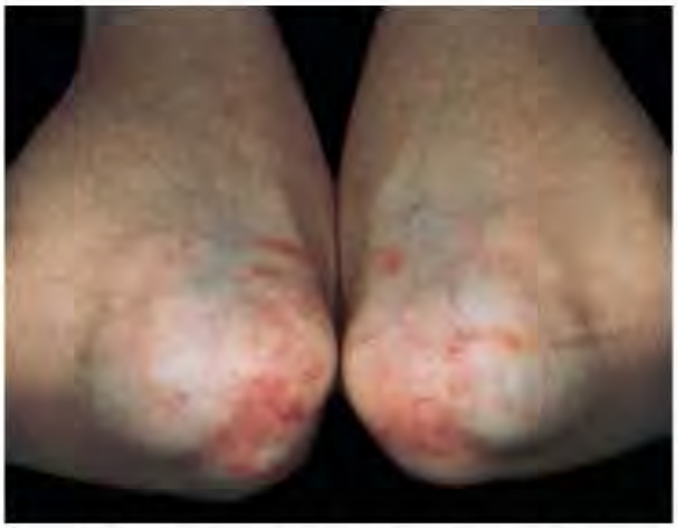


Figura 2-17 Atrofia com proeminência de veias subjacentes e hipopigmentação, em seguida, ao uso do adesivo com corticoide de alta potência aplicado diariamente por 3 meses para tratar psoríase. Observe que pequenas placas de psoríase ainda persistem. A atrofia melhora depois que os esteroides tópicos são descontinuados, mas um pouco de hipopigmentação ainda pode persistir.

OCLUSÃO. A oclusão intensifica a penetração dos agentes e acelera a ocorrência dessa reação adversa. Muitos pacientes estão familiarizados com esse efeito colateral e é preciso garantir-lhes que o uso de esteroides tópicos potentes é perfeitamente seguro quando os agentes são usados conforme indicado por 2 a 3 semanas. É preciso também tranquilizar os pacientes de que, se de fato surgir alguma atrofia, ela cede na maioria dos casos, quando a terapia é descontinuada.

ÁREAS MUCOSAS. A atrofia sob o prepúcio (Fig. 2-18) e nas áreas retais e vaginais pode surgir bem mais rapidamente do que em outras áreas. A epiderme mais fina oferece menos resistência à passagem dos corticosteroides para a derme. São áreas intertriginosas onde a aposição das superfícies cutâneas age da mesma maneira que um curativo plástico, retendo a umidade e facilitando bastante a absorção. Esses tecidos delicados tornam-se finos e dolorosos, às vezes exibindo uma suscetibilidade a rupturas ou sangramentos com o ato de coçar ou durante o coito. A atrofia parece ser mais duradoura nessas áreas. Portanto, é preciso dar instruções cuidadosas a respeito da duração da terapia (p. ex., duas vezes ao dia, por 10 dias). Se a doença não ceder rapidamente com a terapia tópica, é preciso reavaliar o paciente.

INJEÇÃO INTRALESIONAL DE ESTEROIDES. A atrofia pode surgir muito rapidamente depois da injeção intralesional de corticosteroides (p. ex., para tratamento de cistos da acne ou na tentativa de promover o crescimento de cabelo na alopecia areata). O efeito colateral de atrofia é usado para reduzir o tamanho de cicatrizes hipertróficas e queloides. Quando injetados na derme, 5 mg/mL de triancinolona acetonida podem produzir atrofia; 10 mg/mL de triancinolona acetonida quase sempre produzem atrofia. No caso de injeção direta na pele, é provável que se devam evitar concentrações mais fortes.



Atrofia induzida por esteroide.Atrofia induzida por esteroide no prepúcio. A aplicação do esteroide tópico do grupo V triancinolona acetonida sob o prepúcio, todos os dias, por 8 semanas, produziu atrofia grave e telangiectasia proeminente da base do pênis. O prepúcio agiu como um curativo oclusivo aumentando muito a penetração do esteroide. Ocorria sangramento com o menor trauma. Houve uma melhora marcante 3 semanas depois que a medicação foi suspensa.



Presença de eritema, atrofia e dor depois da aplicação diária de um esteroide tópico do grupo V na área anal por 3 meses.

Figura 2-18 Atrofia por esteroide.

USO PROLONGADO. O uso prolongado (durante meses) de esteroides tópicos até mesmo fracos na parte interna superior da coxa ou nas axilas resulta em estrias semelhantes às vistas no abdome de gestantes (Fig. 2-19). Essas alterações são irreversíveis. O prurido na região da virilha é comum, e os pacientes têm um alívio considerável quando recebem prescrição de esteroides menos potentes. Os sintomas frequentemente recorrem após o término do tratamento. É bastante tentador continuar o tratamento tópico, conforme "demonstrado necessário", mas é preciso tentar determinar o processo subjacente e desencorajar o uso prolongado.

ALTERAÇÃO DA INFECÇÃO

Cremes de cortisona aplicados a infecções cutâneas podem alterar a apresentação clínica usual daquelas doenças e produzir erupções atípicas incomuns. O creme de cortisona suprime a inflamação tentando conter a infecção e permite o crescimento irrestrito.

***TINEA* INCÓGNITA.** A *tinea* da virilha é vista caracteristicamente como uma placa superficial localizada com uma borda escamosa bem-definida (Fig. 2-20). Um corticosteroide do grupo II aplicado por 3 semanas a essa erupção comum produziu o eritema visto na Figura 2-21. O fungo espalha-se rapidamente e envolve uma área bem mais ampla, e a borda tipicamente bem-definida desaparece. A *tinea* não tratada raramente produz uma erupção florida como essa em climas temperados. Esse quadro clínico alterado foi denominado *tinea* incógnita.

A Figura 2-22 mostra uma menina que aplicou um creme do grupo II diariamente durante 6 meses para tratar "eczema". As grandes placas exibem algumas das características de determinadas infecções fúngicas em termos de bordas bem-definidas. As pápulas vermelhas e os nódulos são atípicos e geralmente são observados exclusivamente com uma forma incomum de infecção fúngica folicular, vista na parte inferior das pernas.

Furúnculos, foliculite, erupções semelhantes à rosácea e escamas finas difusas decorrentes do tratamento da *tinea* com esteroides tópicos já foram descritos. Se um *rash* cutâneo não responde depois de um período de tempo razoável ou se a aparência mudar, a presença de *tinea*, infecção bacteriana ou dermatite alérgica de contato por algum componente do creme esteroide deve ser considerada.

INFESTAÇÕES E INFECÇÕES BACTERIANAS. Escabiose e impetigo podem melhorar inicialmente, já que os esteroides tópicos suprimem a inflamação. Consequentemente, as duas doenças pioram quando os cremes são descontinuados (ou, possivelmente, mantidos). A Figura 2-23 mostra numerosas pústulas em uma perna; essa aparência é característica de infecção estafilocócica depois do tratamento de uma placa exsudativa infectada de eczema com um esteroide tópico do grupo V.



Estrias surgiram nas axilas depois do uso de creme com corticoide associado a fungicida® continuamente por 3 meses.



Estrias surgiram na virilha depois do uso prolongado de esteroides tópicos do grupo V para tratar prurido. Essas mudanças são irreversíveis.

Figura 2-19 Estrias induzidas por esteroide.

ALTERAÇÃO DA INFECÇÃO POR ESTEROIDES TÓPICOS



Figura 2-20 Apresentação típica de *tinea* da virilha antes do tratamento. Infecções fúngicas desse tipo exibem tipicamente uma borda escamosa e bem-definida e pouca tendência a espalhar-se.



Figura 2-21 *Tinea* incógnita. Um padrão bizarro de inflamação disseminada criado pela aplicação de um esteroide tópico do grupo II duas vezes ao dia por 3 semanas a uma erupção semelhante à vista na Figura 2-20. Uma formulação de hidróxido de potássio mostrou numerosos fungos.



Figura 2-22 *Tinea* incógnita. Uma placa de *tinea* inicialmente diagnosticada como eczema foi tratada por 6 meses com um esteroide tópico do grupo II. Pápulas vermelhas apareceram onde apenas o eritema estava presente.



Figura 2-23 Eczema impetiginizado com pústulas-satélites depois do tratamento de eczema exsudativo infectado com um esteroide tópico do grupo V.

DERMATITE DE CONTATO

Esteroides tópicos são os agentes de escolha para tratar dermatite de contato irritante e alérgica, mas ocasionalmente podem causar esse mesmo tipo de dermatite. Reações alérgicas a diversos componentes dos cremes esteroides (p. ex., conservantes [parabenos], veículos [lanolina], antibactericidas [neomicina] e perfumes) foram documentadas como problemáticas. A Figura 2-24 mostra um paciente diagnosticado com dermatite de contato alérgica a um conservante em um gel esteroide do grupo II. O gel foi prescrito para tratar dermatite seborreica. As reações alérgicas podem não ser intensas. A inflamação causada por um componente do creme (p. ex., um conservante) pode ser suprimida pelo componente do esteroide do mesmo creme e a erupção simplesmente ser extinta, nem melhorar ou nem piorar, apresentando um quadro bastante confuso.

ALERGIA A ESTEROIDE TÓPICO

Dos pacientes com dermatite que fizeram teste de contato, 4% a 5% são alérgicos a corticosteroides. Os pacientes afetados por dermatoses crônicas estão em alto risco de desenvolver sensibilidade a corticosteroides. Pacientes com qualquer afecção que não melhore ou que piore depois da administração de um esteroide tópico podem ser alérgicos a um componente da base ou à própria medicação. Pacientes com dermatite de estase e úlceras na perna, que estejam aptos a usar diversas medicações tópicas por períodos prolongados, são mais passíveis de serem alérgicos a esteroides tópicos. A disponibilidade da venda sem receita de hidrocortisona possibilita o uso prolongado e não supervisionado. A alergia a esteroides tópicos é demonstrada pelo teste de oclusão (adesivo) ou intradérmico.

TRATAMENTO. Quando um paciente não responde conforme previsto ou piora enquanto faz uso de corticosteroides tópicos, todo o tratamento tópico deverá ser suspenso. Se a terapia com corticosteroides for absolutamente necessária, um dos corticosteroides com um potencial de sensibilização baixo (p. ex., furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ésteres de betametasona) poderia ser usado, e, então, apenas em uma base de pomada para evitar outros alérgenos.



Figura 2-24 Alergia de contato aguda a um conservante em um gel esteroide do grupo II.

TESTE DE CONTATO. A alergia a um componente do veículo ou à molécula esteroide pode ocorrer. O teste de contato para um creme esteroide é complicado e geralmente é feito por especialistas no teste.

Quatro grupos de corticosteroides são reconhecidos, nos quais substâncias do mesmo grupo podem fazer reação cruzada. Esses grupos são: Grupo A (tipo hidrocortisona), Grupo B (tipo triancinolona acetonidas), Grupo C (tipo betametasona, não esterificada) e Grupo D (tipo 17-butirato de hidrocortisona). Esse último grupo é subclassificado em dois grupos, grupo D1 (halogenados e com substituição de C16) e grupo D2 (os ésteres de pró-fármacos "lábeis" sem as últimas características).

Pivalato de tixocortol, 17-butirato de hidrocortisona e budesonida são os agentes de triagem de escolha. Os pacientes deverão fazer o teste de contato para rastrear a alergia a corticosteroides. Se uma sensibilidade a corticosteroide for detectada, uma série de corticosteroides mais extensa deverá ser testada para determinar padrões de reação cruzada. A reatividade cruzada entre corticosteroides administrados topicamente é um evento frequente.

GLAUCOMA

Existem relatos de casos isolados de glaucoma que ocorrem depois do uso prolongado de esteroides tópicos ao redor dos olhos. O glaucoma induzido pelo uso crônico de colírios que contêm esteroides instilados diretamente no saco conjuntival é encontrado com mais frequência pelos oftalmologistas. O mecanismo pelo qual o glaucoma se desenvolve em decorrência da aplicação tópica não é entendido, mas presume-se que o creme aplicado nas pálpebras escorra para margem palpebral e, então, para o saco conjuntival. Também parece possível que uma quantidade suficiente do esteroide possa ser absorvida diretamente através da pele da pálpebra para o saco conjuntival, produzindo os mesmos resultados.

Inflamação ao redor do olho é um problema comum. Os agentes agressores que causam inflamação podem ser transferidos diretamente para as pálpebras pelo ato de coçar o olho com a mão, ou podem ser aplicados diretamente, como no caso dos cosméticos. Mulheres sensíveis a uma maquiagem de olho favorita com frequência continuam a usá-la, não suspeitando da fonte óbvia da alergia. Sabe-se que alguns pacientes alternam os esteroides tópicos com uma maquiagem alergênica. A não supervisão da venda livre de hidrocortisona poderia também induzir glaucoma.

Nenhum estudo determinou ainda qual quantidade ou potência de creme esteroide é necessária para produzir glaucoma. O paciente da Figura 2-15 usou um esteroide tópico do grupo II nas pálpebras diariamente por 3 anos. Ele desenvolveu uma atrofia grave e sangramento com menor trauma, e a pressão ocular mostrou-se elevada. A atrofia e o glaucoma cederam 3 meses depois de o paciente suspender o esteroide tópico.

É boa prática restringir o uso de esteroides tópicos nas pálpebras a um período de 2 a 3 semanas e usar apenas formulações dos grupos VI e VII.

Capítulo 3

Eczema e Dermatite das Mãos

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Estágios de inflamação eczematosa**
  - Inflamação eczematosa aguda
  - Inflamação eczematosa subaguda
  - Inflamação eczematosa crônica
- **Eczema das mãos**
  - Dermatite de contato irritativa
  - Dermatite atópica das mãos
  - Dermatite de contato alérgica
  - Eczema numular
  - Líquen simples crônico
  - Descamação palmar focal recorrente
  - Eczema hiperceratótico
  - Eczema das pontas dos dedos
  - Disidrose
  - (Reação) Ide
- **Eczema: várias apresentações**
  - Eczema asteatótico
  - Eczema numular
- **Pés rachados**
- **Dermatoses autoinfligidas**
  - Líquen simples crônico
  - Prurigo nodular
  - Escoriações neuróticas
- **Parasitose psicogênica**
- **Dermatite de estase e úlceras venosas: síndromes pós-flebíticas**
  - Dermatite de estase
  - Tipos de inflamação eczematosa
  - Úlceras venosas nas pernas

O eczema (inflamação eczematosa) é a doença cutânea inflamatória mais comum. Embora o termo *dermatite* seja usado com frequência para se referir a uma erupção eczematosa, a palavra significa inflamação da pele e não é sinônimo de processos eczematosos. Reconhecer uma erupção cutânea como eczematosa, e não psoriasiforme ou liquenoide, por exemplo, é de fundamental importância caso se queira efetivamente diagnosticar a doença cutânea. Numa situação dessas, assim como em outras doenças de pele, é importante observar cuidadosamente a erupção e determinar a lesão primária.

É essencial reconhecer a qualidade e as características dos componentes da inflamação eczematosa (eritema, escama e vesículas) e determinar como eles diferem de outras erupções cutâneas com características semelhantes. Uma vez familiarizado com essas características, um médico experiente consegue reconhecer um processo como eczematoso, mesmo na presença de alterações secundárias produzidas pelo ato de coçar, por infecção ou irritação. Com o diagnóstico de inflamação eczematosa estabelecido, já se resolve uma parte importante do quebra-cabeça diagnóstico.

ESTÁGIOS DE INFLAMAÇÃO ECZEMATOSA

Há três estágios de eczema: *agudo*, *subagudo* e *crônico*. Cada um representa uma etapa na evolução de um processo inflamatório dinâmico (Tabela 3-1). Clinicamente, uma doença eczematosa pode começar em qualquer estágio e evoluir para outro. A maioria das doenças eczematosas, se deixada de lado (isto é, não irritadas, coçadas ou medicadas), desaparece com o tempo, sem complicações. Essa situação ideal quase nunca é percebida; o ato de coçar, a irritação ou as tentativas de tratamento tópico são quase inevitáveis. A sensação de prurido é uma característica importante da inflamação eczematosa.

Tabela 3-1 Inflamação Eczematosa

Estágio	Lesões primárias e secundárias	Sintomas	Etiologia e apresentação clínica	Tratamento
Agudo	Vesículas, bolhas, eritema intenso	Prurido intenso	Alergia de contato (hera venenosa), irritação grave, reação Id, eczema numular agudo, dermatite de estase, disidrose, infecções fúngicas	Compressas úmidas frias; corticosteroides orais ou intramusculares; corticosteroides tópicos; anti-histamínicos; antibióticos
Subagudo	Eritema, descamação, fissuras, aspecto ressecado, aspecto escaldado	Prurido leve a moderado, dor, pontada, ardência	Alergia de contato, irritação, dermatite atópica, dermatite de estase, eczema numular, eczema esteatótico, eczema das pontas dos dedos, infecções fúngicas	Corticosteroides tópicos com ou sem oclusão, hidratação, anti-histamínicos, antibióticos, alcatrão
Crônica	Pele espessa, linhas da pele acentuadas (pele liquenificada), escoriações, fissuras	Coceira moderada a intensa	Dermatite atópica, hábito de coçar, líquen simples crônico, pé rachado fissurado, eczema numular, eczema esteatótico, eczema das pontas dos dedos, eczema hiperceratótico	Corticosteroides tópicos (com oclusão para melhores resultados), corticosteróides intralesionais, anti-histamínicos, antibióticos, hidratação



Figura 3-1 Inflamação eczematosa aguda. Inúmeras vesículas em uma base eritematosa. Vesículas podem tornar-se confluentes com o tempo.



Figura 3-2 Inflamação eczematosa aguda. As vesículas apareceram durante um período de 24 horas neste paciente com eczema das mãos crônico. Episódios de inflamação aguda ocorreram várias vezes no passado.

Inflamação eczematosa aguda

ETIOLOGIA. A inflamação é causada pelo contato com alérgenos específicos como *Rhus* (hera venenosa, veneno do carvalho e sumagre) e produtos químicos. Nas (reações) ides, as reações vesiculares ocorrem em um local distante, durante ou após uma infecção fúngica, uma dermatite de estase ou outros processos inflamatórios agudos.

ACHADOS FÍSICOS. O grau de inflamação varia de moderado a intenso. Uma placa vermelha brilhante, inchada, e com uma superfície áspera, desenvolve-se em algumas horas. O exame atento da superfície revela vesículas minúsculas, claras e preenchidas com soro (Figs. 3-1 a 3-3). A erupção pode não progredir ou pode evoluir para a formação de bolhas. As vesículas e bolhas podem ser confluentes e frequentemente são lineares. As lesões lineares são resultado do arrasto do agente agressor através da pele com o dedo durante o ato de coçar. O grau de inflamação em processos alérgicos é diretamente proporcional à quantidade de antígeno depositado sobre a pele. A escoriação predispõe à infecção e provoca o acúmulo de soro, crosta e material purulento.

SINTOMAS. O eczema agudo coça intensamente. Os pacientes coçam a área até mesmo enquanto dormem. Uma ducha quente alivia temporariamente o prurido porque a dor produzida pela água quente é melhor tolerada do que a sensação de prurido; no entanto, o calor agrava o eczema agudo.

PERCURSO. As lesões podem começar a surgir depois de horas ou em até 2-3 dias após a exposição e podem continuar a aparecer por 1 semana ou mais. Se esse surgimento tardio ocorrer, as lesões menos inflamatórias podem confundir o paciente, pois ele não consegue se lembrar de exposição adicional. As lesões produzidas por pequenas quantidades de alérgenos apresentam evolução mais lenta. Elas não são produzidas, como geralmente se acredita, pelo contato com o soro de bolhas rompidas, pois o líquido da bolha não contém a substância química agressora. A inflamação eczematosa aguda evolui para um estágio subagudo antes de desaparecer.



Figura 3-3 Inflamação eczematosa aguda. Inúmeras vesículas ocorreram após exposição a hera venenosa.

TRATAMENTO

Compressas úmidas, frias. O resfriamento evaporativo produzido por compressas úmidas provoca vasoconstrição e suprime rapidamente a inflamação e o prurido. O pó de Burow, disponível em embalagem com 12 pacotes, pode ser adicionado à solução para suprimir o crescimento de bactérias, mas normalmente somente água é suficiente. Um tecido de algodão limpo é embebido em água fria, dobrado várias vezes e colocado diretamente sobre as áreas afetadas. O resfriamento evaporativo produz vasoconstrição e reduz a produção de soro. As compressas úmidas não devem ser mantidas no local e precisam ser cobertas com toalhas ou sacos plásticos porque isso evita a evaporação. O tecido úmido macera as vesículas e, quando removido, desbrida mecanicamente a área e evita o acúmulo de soro e crosta. As compressas úmidas devem ser removidas após 30 minutos e recolocadas com um tecido embebido recentemente. É tentador deixar a compressa secar no local e molhá-la novamente derramando solução sobre o tecido. Embora o resfriamento evaporativo continue, pode ocorrer irritação devido ao acúmulo de escamas, crosta e soro e também em função do aumento da concentração de sulfato de alumínio e acetato de cálcio, ingredientes ativos do pó de Burow.

Corticosteroides orais. Os corticosteroides orais, como a prednisona, são úteis para controlar uma inflamação intensa ou disseminada e podem ser utilizados juntamente com as compressas úmidas. A prednisona controla a maioria dos casos de hera venenosa quando administrada em doses de 20 mg, duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias (para adultos); porém, para tratar inflamação intensa ou generalizada, a administração de prednisona pode ser iniciada com 30 mg ou mais, duas vezes ao dia, e mantida nesse nível por 3 a 5 dias. Às vezes, são necessários 21 dias de tratamento para o controle adequado. A dosagem não deve ser reduzida nesses ciclos relativamente curtos, pois doses menores podem não fornecer o efeito anti-inflamatório desejado. A inflamação pode reaparecer como eritema difuso e pode ser ainda mais extensa caso a dosagem seja muito baixa ou reduzida muito rapidamente. As embalagens com esquemas pré-estabelecidos de corticosteroides disponíveis no mercado oferecem tratamento para um tempo muito curto e, portanto, não devem ser usadas.[1] Os corticosteroides tópicos são pouco usados na fase aguda, pois o creme não penetra através das vesículas.

Anti-histamínicos. Os anti-histamínicos, como o difenidramina (Benadryl) e hidroxizine (Atarax), não alteram o curso da doença, mas aliviam o prurido e promovem sedação suficiente para que os pacientes consigam dormir. Eles são administrados a cada 4 horas, conforme necessário.

Antibióticos. O uso de antibióticos orais pode acelerar muito o desaparecimento da doença caso haja sinais de infecção secun-

1. Nota do revisor científico: Tais embalagens não estão disponíveis no mercado brasileiro.

dária superficial, como pústulas, material purulento e crostas. *Staphylococcus* é o patógeno habitual, não sendo culturas rotineiramente necessárias. A infecção profunda (celulite) é rara, no eczema agudo. A cefalexina e dicloxacilina são eficazes; antibióticos tópicos são bem menos eficazes.

Inflamação eczematosa subaguda

ACHADOS FÍSICOS. Eritema e escamas estão presentes em diversas amostras, geralmente com bordas não delimitadas (Figs. 3-4 e 3-5). A vermelhidão pode ser leve ou intensa (Figs. 3-6 a 3-9). Psoríase, infecções fúngicas superficiais e inflamação eczematosa podem ter aspectos semelhantes (Figs. 3-10 a 3-12). As bordas das placas de psoríase e das infecções fúngicas superficiais são bem delimitadas. As placas psoriáticas têm cor vermelha intensa e escamas brancas prateadas.

SINTOMAS. Variam de nenhum prurido até prurido intenso.

PERCURSO. Inflamação eczematosa subaguda pode ser o estágio inicial ou pode acompanhar uma inflamação aguda. Irritação, alergia ou infecção podem converter um processo subagudo em processo agudo. A inflamação subaguda desaparece espontanea-

Quadro 3-1 **Doenças que se Apresentam como Inflamação Eczematosa Subaguda**

Dermatite de contato alérgica	Intertrigo
Eczema asteatótico	Dermatite de contato irritativa
Dermatite atópica	Eczema irritativo da mão
Pés rachados (dermatite da meia suada)	Eczema do mamilo (mães lactantes)
Eczema ao redor de coleostomia	Eczema numular
Dermatite da fralda	Eczema perioral devido ao ato de lamber
Exposição à substâncias químicas	Dermatite de estase



Figura 3-4 Inflamação eczematosa subaguda e crônica. A pele fica seca, vermelha, descamativa e espessa.



Figura 3-5 Inflamação eczematosa subaguda e crônica. O canal auditivo fica vermelho, descamativo e espesso devido à escoriação crônica.

ECZEMA SUBAGUDO



Figura 3-6 Placas superficiais vermelhas, descamativas e numulares (redondas) ocorreram durante os meses de inverno devido à lavagem excessiva.



Figura 3-7 Eritema e descamação estão presentes, a superfície é seca; e as bordas são mal definidas.



Figura 3-8 As aréolas de ambas as mamas são vermelhas e escamosas. Inflamação de uma aréola é característica de doença de Paget.



Figura 3-9 Lamber o lábio pode causar rachadura e, em seguida, eczema.

ECZEMA SEMELHANTE A PSORÍASE



Figura 3-10 Inflamação eczematosa aguda e subaguda. Eczema vesicular agudo evoluindo para eczema subagudo. Vesículas, vermelhidão e escamação também estão presentes nesta lesão que passa por transição.



Figura 3-11 Eczema vesicular agudo evoluiu para eczema subagudo, com eritema e descamação.



Figura 3-12 Inflamação eczematosa subaguda. Eritema e descamação em um padrão redondo ou numular.

mente sem deixar cicatrizes, se todas as fontes de irritação e alergia forem eliminadas. O excesso de ressecamento gerado devido à lavagem ou ao uso continuado de compressas úmidas provoca rachaduras e fissuras. Se a escoriação não for controlada, o processo subagudo pode ser convertido em um processo crônico. Doenças que apresentam inflamação eczematosa subaguda como característica estão listadas no Quadro 3-1.

TRATAMENTO. É importante suspender o uso das compressas úmidas quando a inflamação aguda evolui para inflamação subaguda. O excesso de ressecamento cria rachaduras e fissuras, predispondo a infecções.

Corticosteroides tópicos. Esses agentes são o tratamento de escolha (Cap. 2). Os cremes podem ser aplicados 2 a 4 vezes ao dia ou sob oclusão. Podem-se aplicar pomadas 2 a 4 vezes ao dia para as lesões mais secas. A inflamação subaguda requer corticosteroides do grupo III até V para controle rápido. A oclusão com cremes acelera a resolução: produtos mais baratos, mais fracos, como o creme de triancinolona 0,1% (Kenalog) dão excelentes resultados. O *Staphylococcus aureus* coloniza lesões eczematosas, mas estudos mostram que suas quantidades são significativamente reduzidas após tratamento com esteroides tópicos.

Imunossupressores macrolídeos tópicos. Pomada de tacrolimus (Protopic®) e creme de pimecrolimus (Elidel®) são os primeiros imunossupressores macrolídeos tópicos que não são derivados da hidrocortisona. Eles inibem a produção de citocinas inflamatórias nas células T e nos mastócitos e evitam a liberação de mediadores inflamatórios pré-formada dos mastócitos. Não há ocorrência de atrofia dérmica. Esses agentes são eficazes para o tratamento de doenças inflamatórias da pele, como dermatite atópica, dermatite de contato alérgica e dermatite de contato irritativa. Eles são aprovados para uso em crianças com idade igual ou superior a 2 anos. A resposta a esses agentes é mais lenta que a resposta aos corticosteroides tópicos. Corticosteroides tópicos podem ser utilizados por alguns dias antes do uso desses agentes para se obter o controle rápido.

Creme de pimecrolimus (Elidel®). O pimecrolimus penetra na pele em uma taxa mais baixa que o tacrolimus, indicando um menor potencial de absorção percutânea. O creme é aplicado 2 vezes ao dia e pode ser usado no rosto. O uso contínuo por longo prazo de inibidores tópicos da calcineurina em qualquer faixa etária deve ser evitado, devendo a aplicação ser limitada apenas às áreas com dermatite.

Pomada de tacrolimus (Protopic®). O tacrolimus é eficaz no tratamento de crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) e de adultos com dermatite atópica e eczema. O evento adverso mais importante é ardência no local da aplicação e eritema. Está disponível como pomada com formulações a 0,03% e 0,1%. Alguns médicos consideram a concentração de 0,03% menos eficaz. O uso contínuo por longo prazo de inibidores tópicos da calcineurina em qualquer faixa etária deve ser evitado, devendo a aplicação ser limitada às áreas com dermatite.

Doxepina creme. Forma tópica do antidepressivo doxepina (doxepina creme a 5%; Zonalon)[2] é eficaz para o alívio do prurido associado a eczema em adultos e crianças com idade superior a 12 anos. Os dois efeitos adversos mais comuns são ardência no local da aplicação e sonolência. O medicamento pode ser aplicado 4 vezes ao dia, conforme necessário.

Lubrificação. Esta é uma parte simples, mas essencial do tratamento. A pele inflamada fica seca e mais suscetível a irritação e inflamação adicionais. As áreas secas que tiveram esse problema solucionado podem facilmente apresentar reincidência de eczema subagudo caso a lubrificação adequada seja negligenciada. Os hidratantes devem ser aplicados algumas horas após os corticosteroides tópicos e seu uso deve ser continuado por dias ou semanas após a inflamação desaparecer. A aplicação frequente (1-4 vezes ao dia) deve ser incentivada. Aplicar hidratantes logo após a pele ter sido ressecada durante o banho repõe sua *umidade*. Loções ou cremes, com ou sem produtos químicos hidratantes, como ureia e ácido lático, podem ser usados. Óleos de banho são muito úteis se forem utilizados em quantidades suficientes para deixar a pele oleosa ao tato quando o paciente sair da banheira.

Loções. Loções e Cremes Hidratantes podem ser úteis.

Cremes. DML, Moisturel, Neutrogena, Nivea, Eucerin e Acid Mantle ou qualquer um dos cremes listados no Formulário são eficientes.

Sabonetes suaves. A lavagem frequente com um sabonete ressecante, como o Ivory nos EUA, atrasa a cicatrização. A lavagem infrequente com sabonetes suaves ou ultra-hidratantes (p. ex., Dove, Cetaphil, Basis – consulte o Formulário Dermatológico) deve ser incentivada. Em geral, não é necessário utilizar sabonetes hipoalergênicos ou evitar sabonetes perfumados. Embora a alergia a perfumes ocorra, a incidência é baixa.

Antibióticos. Placas eczematosas que continuam com coloração vermelho-vivo durante o tratamento com corticosteroides tópicos podem estar infectadas. O eczema subagudo infectado deve ser tratado com antibióticos sistêmicos adequados, que geralmente são aqueles ativos contra *estafilococos*. Os antibióticos sistêmicos são mais eficazes do que os antibióticos tópicos ou uma combinação de cremes antibióticos-corticosteroides.

Alcatrão. Pomadas, banhos e sabonetes de alcatrão estavam entre os poucos agentes terapêuticos eficazes disponíveis para o tratamento de eczema, antes da introdução de corticosteroides tópicos. Na maioria dos casos, os corticosteroides tópicos promovem o controle rápido e duradouro do eczema antes da introdução de corticosteroides tópicos. Algumas formas de eczema, como a dermatite atópica e o eczema irritante, tendem a ser recorrentes. Os corticosteroides tópicos se tornam menos eficazes com o uso de longo prazo. O alcatrão algumas vezes é uma alternativa eficaz nessa situação. As pomadas ou os cremes de alcatrão podem ser

2. Doxepina tópica não se encontra disponível no Brasil.

utilizados para um controle de longo prazo ou entre ciclos curtos de corticosteroides tópicos.

ECZEMA RECALCITRANTE DE INÍCIO NA IDADE ADULTA E MALIGNIDADE

Eczema ou eritrodermia generalizada pode ser um sinal de linfoma cutâneo de células T. O prurido intratável tem sido associado ao linfoma de Hodgkin. Um eczema sem explicação de início na idade adulta pode estar associado a malignidade linfoproliferativa subjacente. Os pacientes podem apresentar placas eritematosas disseminadas que respondem de maneira precária ao tratamento. Quando uma causa imediatamente identificável (p. ex, contactantes, fármacos ou atopia) não é encontrada, deve-se buscar uma avaliação sistemática.

Inflamação Eczematosa Crônica

ETIOLOGIA. A inflamação eczematosa crônica pode ser causada por irritação da inflamação subaguda ou pode surgir como líquen simples crônico.

ACHADOS FÍSICOS. A inflamação eczematosa crônica é uma entidade clínico-patológica e não indica simplesmente qualquer fase de longa duração de eczema. Se o ato de coçar não for controlado, a inflamação eczematosa subaguda pode ser modificada e convertida em inflamação eczematosa crônica (Fig. 3-13). A área inflamada se espessa, podendo tornarem-se mais proeminentes as marcações da superfície da pele. Denominam-se *liquenificadas* as placas espessas com acentuação dos sulcos naturais da pele (lesão em "tanque de lavar roupa") (Fig. 3-14). A borda é bem definida, mas não tão bem quanto na psoríase (Fig. 3-15). Os locais mais comumente envolvidos são aquelas áreas facilmente atingidas e associadas ao habitual ato de coçar (p. ex., parte dorsal dos pés, parte lateral dos antebraços, ânus e região occipital), áreas onde o eczema tende a ser de longa duração (p. ex., parte inferior das pernas na dermatite de estase) e as áreas de dobras (fossa antecubital e poplítea, punhos, parte de trás das orelhas e tornozelos) na dermatite atópica (Figs. 3-16 a 3-18).

SINTOMAS. Há prurido moderado a intenso. A coçadura às vezes torna-se violenta, levando a escoriação e prurido biopstante, somente cessando quando a dor substitui o prurido. Os pacientes com inflamação crônica se coçam durante o sono.

PERCURSO. Os atos de coçar e esfregar se tornam habituais e muitas vezes são feitos inconscientemente. A doença então se autoperpetua. A coçadura leva ao espessamento da pele, que coça mais do que antes. É essa habitual manipulação que causa dificuldade para erradicar a doença. Alguns pacientes gostam da sensação de alívio que vem do ato de coçar e podem, na verdade, desejar o reaparecimento de sua doença após o tratamento.

TRATAMENTO. A inflamação eczematosa crônica é resistente ao tratamento e requer terapia com corticosteroides potentes.



Figura 3-13 Eczema subagudo e crônico. Dermatite das pálpebras pode ser de origem alérgica, irritativa ou atópica. Este paciente esfrega as pálpebras com o dorso das mãos.



Figura 3-14 Inflamação eczematosa crônica. Escoriações crônicas espessam a epiderme, o que resulta em linhas cutâneas acentuadas. Eczema crônico criado pelo ato de coçar é chamado líquen simples crônico.

INFLAMAÇÃO ECZEMATOSA CRÔNICA



Figura 3-15 Eritema e descamação estão presentes, e as linhas da pele são acentuadas, criando uma lesão liquenificada ou em "tanque de lavar roupa".



Figura 3-16 Dermatite atópica. A dermatite atópica é comum nas áreas de dobras. Os pacientes atópicos coçam, liquenificam a pele e muitas vezes criam um processo crônico.



Figura 3-17 Manipulação e fricção espessaram a pele atrás da orelha.





Figura 3-18 Uma placa de líquen simples crônico criada por escoriação está presente. Linhas cutâneas acentuadas e pápulas eczematosas além da borda ajudam a diferenciar este processo da psoríase.

Corticosteroides tópicos. Os corticosteroides tópicos dos grupos II a V são usados em oclusão toda noite até que a inflamação desapareça – geralmente em 1 a 3 semanas; os corticosteroides tópicos do grupo I são usados sem oclusão. As espumas com corticosteroides tópicas (p. ex., espuma de clobetasol) podem ser muito eficazes. A pomada de tacrolimus a 0,1% pode ser usada como tratamento primário ou alternativamente com corticosteroides tópicos.

Injeção intralesional. A injeção intralesional (Trianci®, diluído para 10 mg/mL) é um modo muito eficaz de tratamento. Lesões que permaneceram durante anos podem desaparecer completamente após uma injeção ou uma pequena série de injeções. O medicamento é aplicado com uma agulha de calibre 27 a 30, sendo que a placa inteira é infiltrada até que fique branca. Placas resistentes requerem injeções adicionais administradas em intervalos de 3 a 4 semanas.

ECZEMA DAS MÃOS

A inflamação das mãos é um dos problemas mais comuns encontrados pelo dermatologista. A dermatite da mão causa desconforto e constrangimento e, devido à sua localização, interfere de maneira significativa nas atividades diárias normais. A dermatite das mãos é comum em profissões industriais: ela pode ameaçar a segurança do emprego se a inflamação não puder ser controlada. O Quadro 3-2 lista as instruções para os pacientes com dermatite irritante da mão.

EPIDEMIOLOGIA. Um estudo de grande porte forneceu as seguintes estatísticas: a prevalência de eczema nas mãos foi de aproximadamente 5,4%, sendo duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. O tipo mais comum de eczema nas mãos foi dermatite de contato irritativa (35%), seguida por eczema atópico das mãos (22%) e dermatite de contato alérgica (19%). As alergias de contato mais comuns foram a níquel, cobalto, mistura de fragrâncias, bálsamo do Peru e colofônia. De todas as profissões estudadas, os faxineiros apresentaram a maior prevalência, de 21,3%. O eczema das mãos foi mais frequente entre pessoas que relataram exposição ocupacional. A exposição mais prejudicial era a produtos químicos, água e detergentes, poeira e sujeira seca. A mudança de profissão foi relatada por 8% e foi mais comum em pessoas que trabalham em serviços de manutenção. Os cabeleireiros apresentaram a maior frequência de alteração. Demonstrou-se que o eczema das mãos era uma doença de longa duração, com um curso recidivante; 69% dos pacientes haviam consultado um médico, com 21% desses estiverem de licença médica pelo menos uma vez por causa de eczema nas mãos. O tempo médio total de faltas ao serviço foi de 18,9 semanas; a mediana foi de 8 semanas. *PMID: 21457211* Os fatores preditivos mais importantes para o eczema da mão estão listadas no Quadro 3-3.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico e o tratamento do eczema das mãos são um desafio. Não há quase nenhuma associação entre o padrão clínico e a etiologia. Nenhuma distribuição de eczema é tipicamente alérgica, irritativa ou endógena. Não só existem muitos padrões de inflamação eczematosa (Tabela 3-2), como também existem outras doenças, tais como psoríase, que podem parecer eczematosas. Muitos pacientes que recebem diagnóstico de eczema nas mãos na verdade têm psoríase. As lesões primárias originais e sua distribuição com o tempo são modificadas por substâncias irritativas, escoriação, infecções e tratamento. Todas as fases da inflamação eczematosa podem ser encontradas no eczema das mãos (Quadro 3-4).

Quadro 3-2 Instruções para Pacientes com Dermatite Irritativa das Mãos

1. Lave as mãos com a menor frequência possível. Idealmente, deve-se evitar sabonete; e as mãos devem ser lavadas apenas em água morna.
2. A lavagem dos cabelos com xampu deve ser feita com luvas de borracha ou por outra pessoa.
3. Evite o contato direto com produtos de limpeza e detergentes. Use luvas de algodão, plástico ou borracha ao fazer trabalhos domésticos.
4. Não toque ou faça qualquer coisa que cause ardor ou prurido (p. ex., lã, fraldas molhadas, descascar batatas ou manusear frutas frescas, legumes e carne crua).
5. Use luvas de borracha quando irritantes são encontrados. Luvas de borracha por si só não são suficientes, porque o forro acumula suor, escamas e fragmentos e podem tornar-se mais irritantes do que os objetos que devem ser evitados. Luvas brancas dérmicas de algodão devem ser usadas junto à pele sob as luvas de borracha sem forro. Vários pares de luvas de algodão devem ser adquiridos para que possam ser trocados com frequência. Experimente as luvas de borracha sobre as luvas de algodão branco no momento da compra para garantir um ajuste confortável.

Quadro 3-3 Fatores Preditivos para o Eczema das Mãos

História de eczema na infância (fator preditivo mais importante)
Sexo feminino
Exposição ocupacional
História de asma e/ou febre do feno
Profissional de serviços de manutenção (p. ex., faxineiros)

De Meding B, Swanbeck G.: *Contact Dermatitis* 23:154, 1990. *PMID: 2149316*

Quadro 3-4 Vários Tipos de Eczema da Mão

Irritativo	Descamação palmar focal recorrente
Atópico	Pontas dos dedos
Alérgico	Hiperceratótico
Numular	Disidrose
Líquen simples crônico	(Reação) Ide

Tabela 3-2 Dermatite das Mãos: Diagnóstico Diferencial e Distribuição

Localização	Eritema e descamação	Vesículas	Pústulas
Dorso das mãos	Dermatite atópica	(Reação) Ide	Infecção bacteriana
	Dermatite de contato irritativa	Escabiose (espaços interdigitais)	Psoríase
	Líquen simples crônico		Escabiose (espaços interdigitais)
	Eczema numular		*Tinea*
	Psoríase		
	Tinea		
Superfície palmar	Eczema das pontas dos dedos	Dermatite de contato alérgica	Infecção bacteriana
	Eczema hiperceratótico	Disidrose	Disidrose
	Descamação palmar focal recorrente		Psoríase
	Psoríase		
	Tinea		

Quadro 3-5 **Opções de Tratamento para o Eczema das Mãos**

Proteção da pele

- Luvas
- Cremes de barreira
- Emolientes suaves
- Mudanças do estilo de vida
- Orientação aos profissionais

Tratamentos tópicos

- Cremes, pomadas e espumas emolientes de corticosteroides
- Tacrolimus, pimecrolimus
- Alcatrão de carvão e derivados
- Radiação com luz UV
- Radiação com raios X

Tratamentos sistêmicos

- Azatioprina
- Metotrexato (MTX)
- Ciclosporina
- Retinoides orais
- Corticosteroides orais em ciclos de tratamento curtos

Adaptado de *Br J Dermatol* 151(2): 446-451, 2004.
PMID: 15327553

TRATAMENTO. A maioria dos pacientes pode ser tratada com proteção da pele e tratamentos tópicos. A proteção da pele e o uso de emolientes são importantes. Os tratamentos tópicos controlam a doença, mas exigem uso intermitente de longo prazo. Os tratamentos sistêmicos proporcionam uma remissão temporária, mas o uso prolongado de medicamentos potencialmente tóxicos é desencorajado. As opções de tratamento são descritas no Quadro 3-5.

PERCURSO E PROGNÓSTICO. O eczema das mãos frequentemente tem um curso de longa duração e é recidivante. Pacientes com eczema das mãos contínuo sofrem experiências psicossociais negativas. Pode haver consequências de longo alcance, como períodos longos de faltas por doença, aposentadoria por doença e mudanças de profissão.

Dermatite de contato irritativa

A dermatite de contato irritativa das mãos (eczema das donas de casa, mãos de lavar louças, mãos de detergente) é o tipo mais comum de inflamação das mãos. Algumas pessoas conseguem suportar longos períodos de exposição contínua a vários produtos químicos mantendo a pele normal. No outro extremo do espectro, há aqueles que desenvolvem rachaduras e eczemas decorrentes com uma simples lavagem das mãos. Os pacientes cujas mãos são facilmente irritáveis podem ter diátese atópica.

FISIOPATOLOGIA. O estrato córneo é o invólucro protetor que impede que material exógeno entre na pele e que evita que a água do corpo escape. O estrato córneo é composto por células mortas, lipídios (de sebo e detritos celulares) e produtos químicos orgânicos que se ligam à água. O estrato córneo das palmas das mãos é mais espesso do que do dorso das mãos, sendo mais

DERMATITE IRRITATIVA DAS MÃOS



Figura 3-19 Dermatite irritativa inicial com ressecamento e espessamento.



Figura 3-20 Inflamação eczematosa subaguda com ressecamento grave e rachadura das pontas dos dedos.



Figura 3-21 Inúmeras vesículas pequenas surgiram subitamente nesses dedos cronicamente inflamados.



Figura 3-22 Inflamação eczematosa crônica. A coçadura engrossou a pele. Crostas são sinais de infecção.

resistente à irritação. O pH dessa camada superficial é ligeiramente ácido. Os fatores ambientais ou elementos que mudam qualquer componente do estrato córneo interferem na sua função protetora e expõem a pele a substâncias irritativas. Fatores como o ar frio do inverno e a baixa umidade promovem perda de água. Substâncias como solventes orgânicos e sabonetes alcalinos extraem as substâncias químicas e os lipídios de ligação com a água. Quando uma boa quantidade desses elementos protetores é extraída, a pele fica descompensada, tornando-se eczematosa.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. O grau de inflamação depende de fatores como força e concentração do produto químico, susceptibilidade individual, local de contato e época do ano. Alergia, infecção, coçadura e estresse modificam o quadro.

ESTÁGIOS DA INFLAMAÇÃO. Ressecamento e rachaduras são as mudanças iniciais (Fig. 3-19). Ocorrem rachaduras e fissuras muito dolorosas, particularmente em áreas de dobras da articulação e ao redor das pontas dos dedos. O dorso das mãos fica vermelho, inchado e sensível. A superfície palmar, especialmente a dos dedos, fica vermelha e continua a ressecar e rachar. Pode-se desenvolver uma superfície delicada, eritematosa, lisa e brilhante, que se abre facilmente com o menor traumatismo. Essas são alterações eczematosas subagudas (Fig. 3-20).

Ocorre inflamação eczematosa aguda com mais irritação, o que produz vesículas que exsudam e formam crostas. O prurido se intensifica, e as escoriações levam a infecção (Figs. 3-21 e 3-22).

Se o produto irritante for muito cáustico, ocorrem necrose e ulceração seguidas por formação de cicatriz.

PACIENTES EM RISCO. Os indivíduos em risco incluem mães com filhos pequenos (p. ex., ao trocar fraldas), indivíduos cujos trabalhos exigem repetição de lavagem e secagem (p. ex., cirurgiões, dentistas, lavadores de louças, garçons, pescadores), trabalhadores de indústrias cujos empregos exigem contato com produtos químicos (p. ex., óleos solúveis) e pacientes com diátese atópica.

PREVENÇÃO. Um estudo revelou que os membros de equipes hospitalares, que utilizaram uma emulsão de limpeza (p. ex., a loção Cetaphil, Duosoft [na Europa]) apresentaram significativamente menos ressecamento e eczema do que aqueles que usaram um sabonete líquido. O uso regular de emolientes evitou a dermatite irritativa causada por detergente.

CREMES DE BARREIRA PROTETORA. A perda da função de barreira da pele por ataques mecânicos ou químicos pode resultar em perda de água e eczema nas mãos. Cremes de barreira protetora (Quadro 3-6) aplicados pelo menos 2 vezes por dia em todas as áreas expostas protegem a pele e são formulados para serem impermeáveis a água ou óleo. Os tipos impermeáveis a água oferecem pouca proteção contra óleos ou solventes.

TRATAMENTO. A inflamação é tratada conforme descrito em "Estágios de inflamação eczematosa." Lubrificar e evitar mais irritação ajuda a prevenir recidivas. Um programa de prevenção de irritação deve ser cuidadosamente delineado para cada paciente (Quadro 3-2).

Quadro 3-6 **Cremes de Barreira - Aplicados ao Menos Duas Vezes por Dia em Todas as Áreas Expostas**

Impermeável à água
- North 201
- SBS-44
- Kerodex #71

Para materiais à base de óleo ou solvente
- Kerodex #51
- SBS-46
- North 222
- Dermashield (tanto materiais à base de óleo como à base de água)

Cremes de barreira protetores com objetivos gerais
- SBR-Lipocream
- TheraSeal

Dermatite atópica das mãos

A dermatite das mãos pode ser a forma mais comum de dermatite atópica do adulto (Cap. 5). O eczema das mãos é significantemente mais comum em pessoas com história de dermatite atópica do que nas demais. Os seguintes fatores predizem a ocorrência de eczema nas mãos em adultos com história de dermatite atópica:



Figura 3-23 Dermatite irritativa da mão em um paciente com diátese atópica. Eczema irritativo dos dorsos das mãos é uma forma comum de dermatite atópica do adulto.

- Dermatite das mãos antes dos 15 anos de idade
- Eczema persistente no corpo
- Pele seca ou pruriginosa na vida adulta
- Dermatite atópica generalizada na infância

Muitas pessoas com dermatite atópica desenvolvem eczema das mãos independentemente da exposição a substâncias irritantes, mas essa exposição provoca dermatite de contato irritativa adicional.

O dorso das mãos, principalmente os dedos, é acometido (Fig. 3-23). A dermatite começa como uma reação irritativa típica, com rachaduras e eritema. Há o desenvolvimento de várias formas de dermatite eczematosa; eritema, edema, vesiculação, formação de crosta, escoriação, descamação e liquenificação aparecem e são intensificados pelo ato de coçar. O tratamento para eczema atópico das mãos é o mesmo que para o eczema irritativo das mãos.

Dermatite de contato alérgica

A dermatite de contato alérgica das mãos não é tão comum como a dermatite irritativa. Contudo, sempre se deve considerar a alergia no diagnóstico diferencial como uma possível causa de eczema nas mãos, independentemente do padrão; isso pode ser investigado por meio de teste cutâneo de contato em casos apropriados. A incidência de alergia no eczema das mãos foi demonstrada pelo teste cutâneo de contato em um estudo com 220 pacientes com eczema nas mãos. Em 12% dos 220 pacientes, o diagnóstico foi estabelecido com o auxílio de uma série de seleção padrão atualmente disponível em uma forma modificada (T.R.U.E. TEST). Outros 5% dos casos foram diagnosticados como resultado dos testes com outros alérgenos. O eczema nas mãos desses dois grupos (17%) mudou drasticamente após se identificar e evitar alérgenos encontrados pelos testes cutâneos de contato. A Tabela 3-3 lista algumas causas possíveis de dermatite alérgica das mãos.

Tabela 3-3 Dermatite Alérgica das Mãos: Algumas Possíveis Causas

Alérgenos	Fontes
Níquel	Fechaduras de portas, cabos de utensílios de cozinha, tesouras, agulhas de tricô, equipamento industrial, equipamento de cabeleireiro
Bicromato de potássio	Cimento, artigos de couro (luvas), máquinas industriais, óleos
Borracha	Luvas, equipamento industrial (mangueiras, cintos, cabos)
Fragrâncias	Cosméticos, sabonetes, hidratantes, medicamentos tópicos
Formaldeído	Tecidos que não precisam ser passados a ferro, papel, cosméticos, líquidos de embalsamamento
Lanolina	Hidratantes e medicamentos tópicos, cosméticos

ACHADOS FÍSICOS. O diagnóstico da dermatite de contato alérgica é evidente quando a área de inflamação corresponde exatamente à área abrangida pelo alérgeno (p. ex., uma placa redonda de eczema sob o relógio ou uma inflamação na forma de correia de sandália no pé). Indícios semelhantes podem estar presentes no eczema nas mãos, mas em muitos casos, eczemas das mãos alérgicos e irritativos não podem ser distinguidos pela sua apresentação clínica. A inflamação das mãos, seja qual for a origem, é aumentada por exposição posterior a produtos químicos irritantes, lavagem, ato de coçar, medicamentos e infecções. A inflamação do dorso da mão é mais frequentemente irritante ou atópica que alérgica.

TRATAMENTO. A alergia pode, inicialmente, surgir como uma inflamação eczematosa aguda, subaguda ou crônica, e ser tratada de acordo.

Eczema numular

O eczema que surge como uma ou várias placas em forma de moeda é chamado de *eczema numular*. Esse tipo geralmente ocorre nas extremidades, mas pode também se apresentar como eczema nas mãos. As placas são geralmente restritas ao dorso das mãos (Fig. 3-24). O número de lesões pode aumentar, mas quando estão estabelecidas tendem a permanecer do mesmo tamanho. A



Figura 3-24 Eczema numular. Placas eczematosas são redondas (em forma de moeda).

inflamação é subaguda ou crônica, sendo o prurido de moderado a intenso. A causa é desconhecida. Placas espessas, crônicas e descamativas de eczema numular parecem psoríase; o tratamento para o eczema numular é o mesmo que para o eczema subagudo ou crônico.

Líquen simples crônico

A placa localizada de inflamação eczematosa crônica que é criada pela coçadura habitual é chamada de *líquen simples crônico* ou *neurodermatite circunscrita*. A parte de trás do punho é um local típico. A placa é espessa, com as linhas da pele proeminentes (liquenificação) e as margens bem evidentes. Uma vez estabelecida, a placa, em geral, não apresenta aumento de sua área. O líquen simples crônico é tratado da mesma maneira que a inflamação eczematosa crônica.

Descamação palmar focal recorrente

A ceratólise esfoliativa ou descamação palmar focal recorrente é uma descamação comum, crônica, assintomática, não inflamatória e bilateral das palmas das mãos e, ocasionalmente, das plantas dos pés; a sua causa é desconhecida (Fig. 3-25). A erupção é mais comum durante os meses de verão, sendo frequentemente associada a palmas das mãos e plantas dos pés suadas. Algumas pessoas experimentam esse fenômeno apenas uma vez, enquanto outros apresentam episódios repetidos. A descamação começa simultaneamente a partir de vários pontos nas palmas das mãos ou nas plantas dos pés com escamas redondas de 2 a 3 mm que parecem ter se originado de uma ruptura de vesícula; no entanto, essas vesículas nunca são observadas. A descamação continua a ocorrer e estende-se perifericamente, formando áreas maiores, quase circulares, que se assemelham à tinha, enquanto a área central fica levemente avermelhada e sensível. As bordas descamativas podem coalescer. O problema desaparece em 1 a 3 semanas e não requer nenhum tratamento diferente de lubrificação.

Eczema hiperceratótico

Uma forma muito espessa e crônica de eczema que ocorre nas palmas das mãos e, ocasionalmente, nas plantas dos pés é observada quase exclusivamente em homens. Uma ou várias placas de escamas densas, de coloração amarela-amarronzada, aumentam de espessura e formam rachaduras interligadas profundas em



Figura 3-25 Ceratólise esfoliativa. Descamação não inflamatória das palmas que frequentemente é associada à sudorese. A erupção deve ser diferenciada da tinha das palmas.



Figura 3-26 Eczema hiperceratótico. Placas de escama amarela-amarronzada densa ocorrem nas palmas. Este paciente era alérgico ao volante do carro.

ECAZEMA DAS PONTAS DOS DEDOS



Estágio inicial. A pele está úmida. Há presença de vesícula. Eritema e descamação quebradiças ocorreram na área central.

Estágio mais avançado. Descamação ocorre constantemente. As linhas cutâneas são perdidas.

Figura 3-27



Figura 3-28 Eczema crônico. Lavagem excessiva produziu este caso avançado com rachaduras e fissuras.

toda a superfície, semelhantes à lama seca do leito de um rio (Fig. 3-26). A escama densa, ao contrário do calo, é úmida abaixo da superfície e não pode ser facilmente desbastada com uma lâmina. Os pacientes descobrem que a escama está firmemente aderida à epiderme quando eles tentam retirar a escama espessa, expondo áreas sensíveis com sangramento da derme. O eczema hiperceratótico pode resultar de alergia ou escoriações e irritação, mas na maioria dos casos a causa não é aparente. A doença é crônica e pode durar anos. Psoríase e líquen simples crônico devem ser considerados no diagnóstico diferencial. A doença é tratada como eczema crônico; embora as placas respondam à aplicação de creme com corticosteroides do grupo II e a oclusão, as recidivas são frequentes. O teste cutâneo de contato é indicado para doença recorrente.

Eczema das pontas dos dedos

Uma forma muito seca e crônica de eczema da superfície palmar das pontas dos dedos pode ser resultado de uma reação alérgica (p. ex., bulbos ou resinas de plantas) ou pode ocorrer em crianças e adultos como um fenômeno isolado e de causa desconhecida. Pode haver envolvimento de um ou mais dedos. Inicialmente, a pele pode ficar úmida e, em seguida, pode tornar-se seca, rachada e descamativa (Fig. 3-27). A pele descasca a partir das pontas dos dedos distalmente, expondo uma superfície muito seca, vermelha, rachada, fissurada, sensível ou dolorosa e sem as linhas da pele (Figs. 3-27, 3-28 e 3-29). O processo costuma parar um pouco antes de se chegar à articulação interfalangeana distal (Figs. 3-30 e 3-31). O eczema das pontas dos dedos pode durar meses ou anos e é resistente ao tratamento. Os corticosteroides tópicos,



Figura 3-29 Eczema da ponta dos dedos. Inflamação esteve presente durante meses e respondeu precariamente a corticosteroides tópicos.



Figura 3-30 Inflamação crônica grave. As linhas cutâneas são perdidas. A pele seca é frágil e racha facilmente. Os pacientes são tentados a retirar a escama seca solta.



Figura 3-31 Os dedos estão secos e enrugados, e a pele é frágil. A pele descasca, mas não forma a escama espessa mostrada nas Figuras 3-29 e 3-30.

PONFÓLIGE (DISIDROSE)



Figura 3-32 Vesículas evoluíram para pústulas. A erupção persistiu por muitas semanas.



Figura 3-33 Infecção secundária resultou em pústulas.



Figura 3-34 O processo agudo termina quando a pele descama, revelando uma base eritematosa fissurada com pontos marrons. Os pontos marrons são os locais de vesiculação anterior.



Figura 3-35 Uma forma grave (com vesículas e bolhas grandes e profundas) que é indistinguível da psoríase pustulosa das palmas e plantas dos pés.

com ou sem oclusão, conferem apenas um alívio temporário. Depois de alergia e psoríase terem sido descartadas, deve-se tratar o eczema das pontas dos dedos da mesma maneira que o eczema subagudo e crônico, evitando irritações e hidratando com frequência. Elidel® ou Protopic® são às vezes eficazes; cremes de alcatrão aplicados 2 vezes por dia podem promover alívio.

Disidrose

Disidrose (*Pompholyx, em inglês*) é um padrão distinto de reação de etiologia desconhecida, apresentando-se como dermatite vesicular simétrica de mãos e pés (Fig. 3-32). Prurido moderado a grave precede o surgimento de vesículas nas palmas e nas laterais dos dedos (Fig. 3-33). As palmas podem ficar vermelhas e úmidas com a transpiração, daí o nome *disidrose*. As vesículas desaparecem lentamente em 3 a 4 semanas e são substituídas por anéis de escamas de 1 a 3 mm (Figs. 3-34 e 3-35). Alterações eczematosas crônicas com eritema, descamação e liquenificação podem acompanhar. Ondas de vesiculação podem surgir indefinidamente. A dor, e não prurido, é a queixa principal. A psoríase pustulosa das palmas das mãos e das plantas dos pés pode assemelhar-se à disidrose, mas as vesículas de psoríase rapidamente se tornam turvas, com secreção purulenta. A psoríase pustulosa é crônica e as pústulas não evoluem e desaparecem tão rapidamente quanto as da disidrose. Os pacientes com dermatite atópica são acometidos com a mesma frequência que os outros.

ETIOLOGIA. Um estudo recente descobriu as seguintes causas de disidrose em 120 pacientes: micose (10,0%); disidrose de contato alérgica (67,5%), com produtos cosméticos e de higiene como fator principal (31,7%), seguidos pelos metais (16,7%); e reativação interna de origem farmacológica, alimentar ou haptênica (níquel) (6,7%). Os 15,0% de pacientes restantes foram classificados como pacientes idiopáticos, mas todos eram atópicos. *PMID: 18086998* Ingestão de níquel, cobalto e cromo pode provocar disidrose em pacientes que são negativos para teste cutâneo de contato para esses metais.

TRATAMENTO. Corticosteroides tópicos; compressas úmidas e frias; e, possivelmente, antibióticos orais são usados como tratamento inicial, mas a resposta frequentemente é decepcionante. Ciclos curtos de esteroides por via oral às vezes são necessários para controlar crises agudas. Os casos resistentes podem responder a psoraleno mais tratamento com ultravioleta A (PUVA). Os pacientes (64%) que apresentaram exacerbação após desafio* (*rechallenge*) oral ao sal de metal eliminaram ou melhoraram de maneira acentuada com dietas com baixo teor de sal de metal incriminado e 78% dos pacientes se mantiveram sem ele quando a dieta foi rigorosamente seguida (na pág. XXX há uma sugestão de dieta para pacientes sensibilizados ao níquel com disidrose). Tentativas de controlar a disidrose com dietas de eliminação podem funcionar em casos difíceis.

Os pacientes com disidrose grave que não responderam ao tratamento convencional ou que apresentaram efeitos colaterais debilitantes em função dos corticosteroides foram tratados com doses baixas de metotrexato (15 a 22,5 mg por semana). *PMID: 10188683* Isso levou à melhora significativa ou ao desaparecimento do problema, sendo substancialmente reduzida ou eliminada a necessidade de corticoterapia oral.

*N.R.C.: reintrodução no provável agente causal.

Reação Ide

Processos inflamatórios intensos, como a dermatite de estase ativa ou infecções fúngicas agudas dos pés, podem ser acompanhados por uma erupção vesicular semelhante à disidrótica pruriginosa ("reação ide"; Fig. 3-36). Essas erupções são mais comuns nas laterais dos dedos, mas podem ser generalizadas. As erupções desaparecem à medida que a inflamação que as iniciou desaparece. A Ide pode ser uma reação alérgica a fungos ou a algum antígeno criados durante o processo inflamatório. Quase todas as erupções disidróticas são incorretamente chamadas de Ides. O diagnóstico de uma Ide não deve ser feito a menos que haja um processo inflamatório agudo em um local distante e a Ide desapareça logo após essa inflamação aguda ser controlada.



Figura 3-36 Reação Ide. Uma erupção vesicular aguda mais frequentemente observada sobre as faces laterais dos dedos.

ECZEMA: VÁRIAS APRESENTAÇÕES

Eczema asteatótico

O eczema asteatótico (eczema craquelê) ocorre após ressecamento excessivo, especialmente durante os meses de inverno e entre os idosos. Pacientes com diátese atópica são mais propensos a desenvolver esse padrão distinto. A erupção pode ocorrer em qualquer área da pele, mas é mais comumente observada nas faces anterolaterais da parte inferior das pernas. A parte inferior das pernas se torna seca e escamosa e apresenta acentuação das linhas da pele (xerose) (Fig. 3-37). Placas vermelhas com fissuras superficiais finas, longas e horizontais surgem junto com ressecamento e coçadura (Fig. 3-38). Padrões semelhantes de inflamação podem surgir no tronco e nas extremidades superiores à medida que o inverno avança. Uma amostra como porcelana rachada ou em "mosaico" de fissuras desenvolve-se quando fissuras verticais pequenas entram em contato com fissuras horizontais. O termo *eczema craquelê* é usado para descrever adequadamente esse padrão. A forma mais grave desse tipo de eczema apresenta uma acentuação do padrão descrito anteriormente, com fissuras horizontais profundas e largas que exsudam e frequentemente são purulentas (Fig. 3-39). Dor, e não prurido, é a queixa principal dessa doença. O ato de coçar ou o tratamento com loções secantes, como calamina, agrava a inflamação eczematosa e leva à infecção, com acúmulo de crostas e material purulento.

TRATAMENTO. Os estágios iniciais são tratados como inflamação eczematosa subaguda, com pomadas de corticosteroides tópicos do grupo III ou IV. A forma mais grave pode precisar ser tratada como eczema agudo. O tratamento envolve o uso de compressas úmidas e antibióticos para remover a crosta e suprimir a infecção antes da aplicação de corticosteroides tópicos do grupo V e de hidratantes. As compressas úmidas devem ser utilizadas apenas por um curto período de tempo (por 1 ou 2 dias). O uso prolongado de compressas úmidas resulta em ressecamento excessivo. A hidratação da pele seca durante e após o uso de corticosteroides tópicos é essencial. O uso de corticosteroides por via oral deve ser evitado; a doença apresenta exacerbação em 1 ou 2 dias após eles serem descontinuados.



Figura 3-37 Eczema asteatótico (xerose). A pele é extremamente seca, rachada e escamosa. Esse padrão aparece nos meses de inverno, quando o ar está seco.



Figura 3-38 Eczema asteatótico (xerose). Lavagem excessiva da pele seca pode resultar em rachaduras horizontais e paralelas.



Figura 3-39 Eczema asteatótico (eczema craquelê). O ressecamento excessivo na parte inferior das pernas pode, subsequentemente, tornar-se tão grave que surgem fissuras longas, horizontais e superficiais. As fissuras em seguida desenvolvem um padrão de porcelana trincada ou "pavimentação maluca" quando fissuras verticais curtas se conectam à fissuras horizontais.

Eczema numular

O eczema numular é uma doença comum e de causa desconhecida que ocorre principalmente em indivíduos de meia-idade e em idosos. A lesão típica é uma placa vermelha em forma de moeda que tem em média 1 a 5 cm de diâmetro (Fig. 3-40). As lesões podem ser pruriginosas, e o ato de coçar muitas vezes torna-se habitual. Nesses casos, o termo *neurodermatite numular* tem sido utilizado. A placa pode tornar-se mais espessa, aparecendo vesículas na superfície (Fig. 3-41); vesículas na tinha, se presentes, aparecem na borda. Ao contrário da escama espessa e prateada da psoríase, essa escama é fina e esparsa. O eritema na psoríase é mais escuro. Uma vez estabelecida a doença, as lesões podem tornar-se mais numerosas, mas as lesões isoladas tendem a permanecer na mesma área e não aumentam de tamanho. A doença é mais grave no inverno. O dorso da mão é o local mais comumente envolvido; geralmente apenas uma ou poucas lesões estão presentes (Fig. 3-24). Outras áreas frequentemente envolvidas são as faces extensoras de antebraços e pernas, flancos e quadris (Figs. 3-42 a 3-44). As lesões nesses outros locais tendem a ser mais numerosas. Uma forma extensa da doença pode ocorrer subitamente em pacientes com pele seca que é exposta a um fármaco ou a uma substância química irritativa, ou em pacientes que apresentam um processo eczematoso ativo em outro local, como a dermatite de estase na parte inferior das pernas. As lesões, nesses casos, são redondas, levemente eritematosas, secas, rachadas, superficiais e normalmente confluentes.

O ciclo é variável, mas geralmente crônico, sendo que alguns casos resistem a todas as tentativas de tratamento. Muitos casos se tornam inativos após vários meses. As lesões podem reaparecer em locais anteriormente envolvidos em casos recorrentes.

TRATAMENTO. O tratamento depende do estágio da atividade; todos os estágios de inflamação eczematosa podem estar presentes simultaneamente. As lesões vesiculares vermelhas são tratadas como agudas; as placas descamativas vermelhas, como subagudas; e as habituais placas descamativas vermelhas, como inflamação eczematosa crônica. Portanto, os corticosteroides tópicos dos grupos I a V são intermitentemente usados. As espumas tópicas de desonida ou clobetasol com corticosteroides podem ser especialmente eficazes. As espumas com uma base emoliente, não causam ardência. Pode-se tentar usar pomada de tacrolimus a 0,1% isoladamente ou associada a corticosteroides tópicos de maneira intermitente.



Figura 3-40 Eczema numular. Esta forma de eczema é de origem indeterminada e não está necessariamente associada à pele seca ou atopia. Placas eczematosas redondas, em forma de moeda, tendem a ser crônicas e resistentes ao tratamento.



Figura 3-41 Eczema numular. Placas eczematosas redondas formadas no tronco, nas pernas e nos braços tornam-se confluentes.

ECZEMA NUMULAR



Figura 3-42 Muitas placas redondas pequenas no tronco podem ser diagnosticadas de maneira equivocada como psoríase ou tinha.



Figura 3-43 Placas redondas grandes estão inflamadas e podem tornar-se secundariamente infectadas.



Figura 3-44 A placa da esquerda se assemelha a psoríase. A placa da direita tem escama periférica como a *tinea*.

PÉS RACHADOS E FISSURADOS

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Os pés rachados e fissurados (dermatite das meias suadas, dermatite peridigital, dermatose juvenil plantar) são inicialmente observados com descamação, eritema, fissura e perda do padrão de cristas epidérmicas. A tendência a rachaduras graves diminui com a idade e desaparece por volta da puberdade. A idade média de início é 7,3 anos; a idade média de remissão é 14,3 anos. O início é quando começa o outono quando o clima fica frio e meias grossas, sapatos ou botas impermeáveis são usados. Cria-se um intertrigo artificial quando meias úmidas são mantidas em contato com as plantas dos pés. A pele em áreas de pressão, nos dedos e em regiões do metatarso fica seca, quebradiça e descamativa e, em seguida, fissurada (Fig. 3-45). A rachadura se estende pelas laterais dos dedos. Em seguida, toda a planta do pé pode ser envolvida; por vezes, as mãos também são acometidas (Fig. 3-46).

A erupção dura todo o inverno, desaparece sem tratamento no final da primavera e, previsivelmente, reaparece no outono seguinte. Descrições anteriores se referem a essa doença como *pés atópicos do inverno* em crianças, mas o nome foi alterado para incluir pacientes que não possuem dermatite atópica. A dermatite atópica dos pés em crianças é pruriginosa e ocorre no dorso dos dedos, geralmente poupando a superfície plantar. O papel da atopia ainda não está definido. Crianças com pés rachados fissurados queixam-se de ulceração e dor. Os indivíduos acometidos devem apresentar predisposição a rachaduras, porque seus hábitos de utilizar meias úmidas e botas impermeáveis não diferem dos das crianças não acometidas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. O diagnóstico diferencial inclui psoríase, tinha de pé e dermatite de contato alérgica. O eritema na psoríase é mais escuro e as escamas soltam; as escamas nos pés rachados fissurados são aderentes e a remoção das escamas provoca sangramento. A tinha dos pés em crianças é rara. Pés com o caso raro de *Trichophyton rubrum* familiar possuem uma cor marrom-claro e uma escamação fina. A formação de fissuras é mínima e há pouca variação sazonal. A dermatite de contato alérgica a calçados em geral acomete a face dorsal e não atinge as plantas dos pés, os espaços interdigitais e as laterais dos pés. A erupção é de cor vermelha viva e escamosa, não vermelho-claro e rachado.

TRATAMENTO. O tratamento é menos satisfatório. Corticosteroides tópicos e hidratação proporcionam algum alívio. Os corticosteroides tópicos do grupo II ou III são aplicados 2 vezes ao dia ou, preferencialmente, com oclusão plástica na hora de dormir. A pomada Protopic® pode ser eficaz. *PMID: 16681600* Cremes hidratantes são aplicados várias vezes ao dia, principalmente logo após a remoção das meias úmidas para manter a umidade. Os pés não devem ser deixados úmidos dentro dos sapatos. Medidas preventivas incluem a mudança para calçados de couro leves após tirar os sapatos na escola e trocar as meias de algodão 1 ou 2 vezes por dia.



Figura 3-45 Pés rachados fissurados. Um estágio inicial com eritema e rachadura nas áreas de pressão.



Figura 3-46 Um caso avançado de pés rachados no qual a superfície plantar inteira está gravemente seca e fissurada.

Tabela 3-4 Dermatoses Autoinfligidas e Autoperpetuadas

Queixa dermatológica que é um sintoma psiquiátrico primário	Características dermatológicas	Possíveis distúrbios psiquiátricos associados	Diagnóstico	Tratamento
Parasitose psicogênica (delírios de parasitose)	Erosões e cicatrizes focais Pacientes convencidos de que estão infestados e que irritados com os médicos porque "ninguém acredita neles"	Distúrbio de delírio, tipo somático ou psicose hipocondríaca monossintomática; distúrbio psicótico partilhado com outra pessoa (*folie à deux*); distúrbio depressivo importante com características psicóticas; esquizofrenia incipiente	A maioria dos pacientes são mulheres com mais de 50 anos	Antipsicóticos (pimozida [Orap]) Antidepressivos podem ser usados para doença depressiva comórbida Ansiolíticos e hipnóticos podem ser usados em conjunto com antipsicóticos em alguns casos
Dermatite factícia	Lesões cutâneas são inteiramente autoinfligidas; paciente nega sua natureza autoinfligida Ampla gama de lesões, bolhas, úlceras, queimaduras Padrões bizarros não típicos de qualquer outra doença Frequentemente um diagnóstico de exclusão Adolescentes, adultos jovens	Distúrbio de personalidade, lesões cutâneas são um apelo por ajuda Distúrbio de estresse pós-traumático Descarte abuso sexual e infantil Depressão, psicose, transtorno obsessivo-compulsivo, fingimento de doença e síndrome de Munchausen	A proporção de pacientes do sexo feminino para o sexo masculino é de 4 para 1 Surgimento súbito de lesões "História sem sentido"; paciente não consegue descrever como a lesão evoluiu	Abordagem empática, de apoio Nenhum na maioria dos casos Antipsicóticos e antidepressivos podem ser usados no transtorno do estresse pós-traumático
Escoriações neuróticas e acne escoriada	Possivelmente iniciada por doença cutânea pruriginosa Autoescoriação repetitiva – paciente admite natureza autoinfligida Escoriações lineares em áreas alcançadas com facilidade Grupos de cicatrizes redondas ou lineares	Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, traços perfeccionistas, presença de estressor psicossocial significativo em 33-98% dos pacientes Problemas de imagem corporal, incluindo transtornos alimentares, na acne escoriada	Excluir causas sistêmicas de prurido Paciente admite natureza autoinfligida	Abordagem empática, de apoio Antidepressivos, especialmente ISRS; fármacos ansiolíticos e antipsicóticos podem ser usados como terapias adjuvantes quando indicado
Líquen simples crônico	Criado e perpetuado por constante coçar e esfregar Placas ovais muito espessas Em geral apenas uma lesão Prurido intenso Duração indefinida Recorre com frequência	Nenhuma psicopatologia conhecida Desencadeado por estresse	Biopsia mostra inflamação eczematosa ou lembra psoríase	Corticosteroides tópicos e oclusão plástica Fita de Cordran# Nota do revisor científico: Não disponível no Brasil.# Corticosteroide intralesional
Prurigo nodular	Nódulos pruriginosos de 0,5 a 1 cm nos braços e nas pernas; permanece por anos	Prurido intenso interfere nas atividades diárias e no sono	Biopsia mostra epiderme muito espessa e hiperplasia das fibras nervosas	Corticosteroides intralesionais Crioterapia Excisão Creme de capsaicina Pomada de calcipotriol

Adaptado de Gupta AK, Gupta MA: *Dermatol Clin* 18(4), 2000 PMID: 11059377; Gupta MD, Gupta AK: *J Am Acad Dermatol* 34:1030, 1996. PMID: 8647969.

ISRS, inibidores seletivos de receptação da serotonina.

DERMATOSES AUTOINFLIGIDAS

Inúmeras doenças de pele são geradas ou perpetuadas pela manipulação da superfície da pele (Tabela 3-4). Os pacientes podem beneficiar-se tanto de cuidado dermatológico quanto psiquiátrico. As dermatoses autoinfligidas mais comuns são discutidas aqui.

Líquen simples crônico

Líquen simples crônico (Figs. 3-47 a 3-54), ou neurodermatite circunscrita, é uma erupção eczematosa criada pelo hábito de coçar uma única área localizada. A doença é mais comum em adultos, mas pode ser observada em crianças. As áreas mais comumente afetadas são aquelas que são facilmente alcançadas. Essas áreas estão listadas no Quadro 3-7, em ordem aproximada de frequência. Os pacientes sentem grande prazer no alívio advindo do ato de coçar freneticamente o local inflamado. A perda dessa sensação de prazer ou o contínuo hábito subconsciente de coçar pode explicar porque essas erupções ocorrem com frequência.

Uma placa típica é localizada e apresenta pouca tendência a aumentar com o tempo. As pápulas vermelhas coalescem, formando uma placa espessa, eritematosa, e descamativa com acentuação das linhas cutâneas (*liquenificação*). O líquen simples crônico é uma doença eczematosa crônica, mas mudanças agudas podem resultar da sensibilização com medicação tópica. Escama úmida, soro, crostas e pústulas são sinais de infecção.

Quadro 3-7 **Líquen Simples Crônico: Áreas mais Comumente Acometidas Listadas em Ordem Aproximada de Frequência**

Porção inferior externa da parte inferior da perna
Escroto, vulva, região anal e púbis
Punhos e tornozelos
Pálpebras superiores
Dorso (líquen simples da nuca) e lado do pescoço
Orifício da orelha
Antebraços extensores próximos do cotovelo
Dobra por trás da orelha
Nódulos de quem belisca o couro cabeludo

O líquen simples da nuca ocorre quase que exclusivamente em mulheres que alcançam a parte de trás do pescoço em situações de estresse (Fig. 3-51). A doença pode disseminar para além da placa inicial bem definida. Escama seca ou úmida difusa, crostas e erosões estendem-se da parte posterior do couro cabeludo para além do pescoço. A infecção secundária é comum. Nódulos, em geral com menos de 1 cm e espalhados aleatoriamente no couro cabeludo, ocorrem em pacientes que frequentemente "beliscam" o couro cabeludo; podem haver poucos ou muitos nódulos.



Figura 3-47 Líquen simples crônico da vulva. As linhas cutâneas são marcadamente acentuadas devido a anos de fricção e coçadura.



Figura 3-48 Escoriações anais. O ato de coçar produziu erosões focais e espessamento da pele ao redor do ânus.

LÍQUEN SIMPLES CRÔNICO



Figura 3-49 Placa espessa esteve presente durante muitos anos. Corticosteroides tópicos potentes melhoraram a erupção, mas a placa rapidamente reapareceu após reinício do ato habitual de coçar.



Figura 3-50 Esta placa localizada de inflamação eczematosa crônica foi criada por fricção com o calcanhar oposto.



Figura 3-51 Líquen simples da nuca ocorre quase exclusivamente em mulheres que coçam a parte de trás do pescoço em situações estressantes.

LÍQUEN SIMPLES CRÔNICO — ESCROTO



Figura 3-52 A pele é espessa e linhas cutâneas são acentuadas, ao contrário da pele adjacente escrotal.



Figura 3-53 Duas áreas lineares são beliscadas e coçadas, fazendo com que a pele fique muito grossa. O paciente coça durante o dia e enquanto dorme.



Figura 3-54 Toda a parte anterior do escroto foi liquenificada.

PRURIDO VULVAR CRÔNICO

As mulheres que têm prurido vulvar crônico geralmente têm eczema. O grau de prurido pode não corresponder à aparência da pele. O ato de coçar desencadeia um ciclo que torna a pele áspera, eritematosa e irritada, produzindo mais prurido. Líquen escleroso, dermatite de contato, líquen plano, psoríase e doença de Paget são outras causas de prurido. Em geral, um ciclo de 2 a 4 semanas de um corticosteroide do grupo I é muito eficaz.

SÍNDROME DO ESCROTO VERMELHO

O líquen simples do escroto é um achado comum, e a pele espessa com marcas cutâneas acentuadas é típica. Alguns pacientes apresentam eritema persistente na metade anterior do escroto que pode envolver a base do pênis (Fig. 3-55). Há prurido persistente, ardência ou dor. A causa é desconhecida, e é resistente ao tratamento. Alguns homens apresentam eritema anterior do escroto e não apresentam sintomas. Essa é uma variante do padrão.

TRATAMENTO. O paciente deve primeiramente entender que a erupção não desaparecerá até que ele pare de coçar e esfregar, mesmo que levemente. O ato de coçar frequentemente ocorre durante o sono, podendo a área acometida ter de ser coberta. O líquen simples crônico é um eczema crônico e deve ser tratado como descrito na seção sobre inflamação eczematosa. As espumas de clobetasol são muito eficazes e podem ser utilizadas para as lesões no pescoço, pernas, punhos, tornozelos e vulva. O tratamento da região anal ou da prega atrás da orelha não requer corticosteroides tópicos potentes, como ocorre com outras formas de líquen simples; pelo contrário, essas áreas intertriginosas respondem aos grupos V ou VI de corticosteroides tópicos. O líquen simples da nuca, devido à sua localização, é difícil de tratar. A inflamação que se estende até o couro cabeludo pode ser tratada com um gel de corticosteroide do grupo II, como fluocinonida aplicada 2 vezes ao dia. Áreas úmidas e secundariamente infectadas respondem a antibióticos orais e soluções esteroides tópicas (p. ex., solução de clobetasol). Deve-se considerar um ciclo de 2 a 3 semanas de prednisona (20 mg, 2 vezes ao dia) quando o couro cabeludo bastante inflamado não responde rapidamente ao tratamento tópico. Os nódulos causados pelo ato de coçar o couro cabeludo podem ser muito resistentes ao tratamento, exigindo injeções intralesionais mensais de acetonida de triancinolona (10 mg/mL). A toxina botulínica A injetada por via intradérmica em



Figura 3-55 A fricção da parte anterior do escroto causou eritema persistente, mas não liquenificação.

lesões liquenificadas pode bloquear a liberação de acetilcolina e controlar o prurido.

Prurigo nodular

O prurigo nodular é uma doença rara e de causa desconhecida que pode ser considerada uma forma nodular de líquen simples crônico. Há prurido intratável. Assemelha-se aos nódulos decorrentes do ato de coçar o couro cabeludo, exceto pelo fato de que os nódulos, em uma quantidade pequena de até 20 ou mais, estão distribuídos aleatoriamente sobre as faces extensoras de braços e pernas (Figs. 3-56 e 3-57). Eles são criados pela repetição do ato de coçar. Os nódulos são vermelhos ou marrons, duros e em forma de cúpula, com uma superfície lisa, com crostas, ou enrugada; eles têm de 1 a 2 cm de diâmetro. A hipertrofia dos nervos cutâneos papilares da derme é uma característica relativamente constante. As queixas de prurido variam. Alguns pacientes afirmam que não há prurido e que o ato de coçar é somente habitual, enquanto outros se queixam de que o prurido é intenso.

TRATAMENTO. O prurigo nodular é resistente ao tratamento e permanece por muitos anos. Tal como acontece com os nódulos decorrentes do ato de coçar o couro cabeludo, injeções intralesionais repetidas de corticosteroide podem ser eficazes. A excisão de nódulos isolados às vezes é útil. Crioterapia às vezes é bem-sucedida. A capsaicina a 0,025% e capsaicina a 0,075% HP (creme Zostrix-HP) interfere na percepção de prurido e na dor pela depleção de neuropeptídeos em pequenos nervos sensoriais cutâneos. A aplicação do creme de 4 a 6 vezes ao dia por até 10 meses resultou na cessação da ardência e do prurido. As lesões cicatrizam gradualmente. O uso de calcipotrieno tópico com corticosteroide tópico em combinação ou sequencialmente tem sido eficaz. Descobriu-se que a naltrexona (50 mg por dia), um antagonista opiáceo ativo por via oral, é uma terapia eficaz contra os sintomas pruriginosos em muitas doenças. Ciclosporina oral (3 a 5 mg/kg/dia) foi eficaz em um estudo. *PMID: 18445069* A gabapentina tem sido utilizada em casos resistentes. *PMID: 18086601* Depressão e experiências dissociativas podem estar ligados a essa doença, podendo ser apropriado um encaminhamento psiquiátrico.



Figura 3-56 Prurigo nodular. Nódulos duros, espessos, geralmente presentes nas superfícies extensoras dos antebraços e pernas, devido ao ato crônico de beliscar.



Figura 3-57 Prurigo nodular. Pápulas espessas e escoriações lineares são as características tanto do prurigo nodular como das escoriações neuróticas.

Escoriações neuróticas

As escoriações neuróticas são lineares e induzidas pelo paciente. Os pacientes escavam a pele para aliviar o prurido ou para extrair pedaços imaginários de material que pensam estar incrustados na pele ou saindo dela. Coçar e causar escoriações se tornam rituais compulsivos. A maioria dos pacientes tem consciência de que eles mesmos criam as lesões. Os transtornos psiquiátricos mais consistentes relatados são características perfeccionistas e compulsivas; os pacientes manifestam agressão reprimida e comportamento autodestrutivo. Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade, transtornos somatoformes, mania, psicose e uso abusivo de drogas também têm sido associados ao prurido. Pensamentos recorrentes e intrusivos levam escoriar a pele compulsivamente. O transtorno obsessivo-compulsivo é uma comorbidade comum. A escoriação é precedida pelo aumento da tensão e da ansiedade, seguida por gratificação ou alívio quando se escoria a pele.

ASPECTO CLÍNICO. Os atos repetitivos de coçar e escavar produzem desde poucas até centenas de escoriações, todas as lesões tem tamanho e forma semelhantes. Elas tendem a ser agrupadas em áreas que são facilmente acessíveis, como as superfícies extensoras de braços e pernas, abdome, coxas e parte superior das costas e ombros, sendo que a face é o local mais comum (Fig. 3-58 a 3-60). Essas lesões variam de poucas a várias centenas e apresentam tamanhos que variam de poucos milímetros a vários centímetros. A retirada recorrente das crostas atrasa a cicatrização. Grupos de cicatrizes brancas cercadas por hiperpigmentação marrom são típicas; a sua simples presença pode indicar dificuldades pregressas.



Figura 3-58 Escoriações neuróticas. As lesões aparecem em qualquer área do tronco e dos membros que seja facilmente alcançada.

TRATAMENTO. O uso de corticosteroides tópicos do grupo I aplicados 2 vezes por dia ou corticosteroides tópicos do grupo V sob oclusão com plástico combinados com antibióticos sistêmicos produz resultados gratificantes. As lesões resistentes são tratadas com injeções intralesionais mensais de acetonida de triancinolona (Kenalog 10 mg/mL). Hidratação frequente e lavagem pouco frequente com sabonetes suaves apenas devem ser incentivadas quando as áreas cicatrizarem. Os pacientes devem tentar substituir o ritual de atritar a pele pelo ritual de aplicar hidratantes. Relatou-se que uma abordagem empática, de apoio, é significativamente mais eficaz do que a psicoterapia orientada por *insights*, que frequentemente agrava os sintomas. O encaminhamento para um psiquiatra é apropriado para pacientes que não têm sucesso na abordagem de apoio. Aqueles com depressão podem ser tratados com inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), inibidores seletivos de recaptação da serotonina e norepinefrina (ISRSN), antidepressivos tricíclicos (ATC), doxepina e psicoterapia. Os transtornos obsessivos compulsivos são tratados com ISRS, ISRSN, ATC e terapia comportamental. *PMID: 18318883*



Figura 3-59 Escoriações neuróticas. Envolvimento grave de parte superior do dorso. O ato de beliscar causa erosões rasas e cicatrizes pequenas e redondas. Cicatrizes lineares e longas ocorrem devido às escoriações profundas.



Figura 3-60 Escoriações neuróticas. Cicatrizes profundas ocorreram após longos períodos de manipulação agressiva.

PARASITOSE PSICOGÊNICA

Os pacientes com parasitose psicogênica (delírio de parasitose) acreditam que estão infestados de parasitas. Elas mudam de um médico para outro à procura de alguém que acredite neles. Uma variedade de distúrbios psiquiátricos pode estar associada a esse distúrbio, mas sugerir encaminhamento psiquiátrico pode ofender o paciente. Uma relação de ajuda terapêutica é essencial.

O DELÍRIO. Os pacientes relatam ver e sentir parasitas. O envolvimento de orelhas, olhos e nariz é comum. Eles se apresentam com o sinal da "caixa de fósforos", no qual pequenos pedaços de pele escoriada, sangue seco, detritos ou partes de insetos são trazidos em caixas de fósforos ou outros recipientes como "prova" de infestação. Os líquidos corporais nos quais acham que há parasitas são apresentados em frascos. Agentes de controle de pragas podem ter sido contratados para livrar a casa de parasitas.

A PELE. Escoriações e úlceras e cicatrizes lineares são comuns em áreas de fácil acesso de antebraços, pernas, tronco e face (Fig. 3-61).



Figura 3-61 Parasitose psicogênica. Tentativas de arrancar "besouros" da pele produzem erosões focais em áreas de fácil acesso, tais como braços e pernas.

CLASSIFICAÇÃO. Classificam-se os pacientes com parasitose psicogênica em quatro grupos: ansiedade/hipocondria, ansiedade/hipocondria com depressão, delírio de infestação parasitária e delírio de infestação parasitária com depressão. Pacientes que sofrem de ansiedade/hipocondria podem acreditar que estão infestados por parasitas, mas também podem expressar dúvida quanto à sua infestação, demonstrar o receio de "ficar louco" e concordar que os parasitas podem não estar presentes. Os pacientes com ansiedade/hipocondria e depressão podem concordar em submeter-se a uma avaliação psiquiátrica. Os pacientes que têm um verdadeiro delírio estão convencidos de que têm uma infestação parasitária que nenhum médico consegue encontrar; esses pacientes podem ter uma depressão subjacente grave.

ADMINISTRAÇÃO. A maioria dos pacientes com doença de curta duração pode ser curada por sugestão; o restante tem um delírio verdadeiro. Os pacientes com sintomas por mais de 3 meses geralmente não são curados apenas por sugestão. Ouça e mostre preocupação; examine a pele com aumento e prepare raspagens; descarte uma verdadeira infestação. Ácaros de animais e aves e escabiose podem realmente estar presentes. Não sugira que o diagnóstico é evidente na primeira consulta. A segunda consulta pode ser demorada. Pegue as amostras trazidas pelo paciente e guarde-as para avaliação posterior. Realize um exame abrangente e ouça para detectar indicadores de depressão. Depois de duas ou mais consultas, os pacientes podem sugerir que "isso tudo está na minha cabeça." Nesse momento, explique que alguns pacientes na verdade veem e sentem parasitas que não são reais. Explique que isso é uma doença que acomete pessoas sãs. O médico pode sentir que o paciente duvida da existência da infestação (ou seja, a crença pode ser abalada). O paciente, então, recebe um benzodiazepínico para ajudar com a ansiedade durante a espera até a próxima consulta 2 semanas depois; sugere-se um encaminhamento psiquiátrico nessa consulta de acompanhamento após 2 semanas.

Os pacientes cuja crença é inabalável são considerados como portadores de um transtorno delirante. Sugira encaminhamento psiquiátrico. Explique que muitos outros pacientes com sintomas semelhantes foram ajudados por esse tratamento e que o medicamento pode ser tomado como um "teste terapêutico". Os antipsicóticos (p. ex., pimozida, risperidona, olanzapina, quetiapina) em geral são prescritos pelo psiquiatra.

DERMATITE DE ESTASE E ULCERAÇÃO VENOSA: SÍNDROMES PÓS-FLEBÍTICAS

Dermatite de Estase

ETIOLOGIA. A dermatite de estase é uma erupção eczematosa que ocorre na parte inferior das pernas em alguns pacientes com insuficiência venosa. A dermatite pode ser aguda, subaguda ou crônica e recorrente, podendo ser acompanhada por ulceração. A maioria dos pacientes com insuficiência venosa não desenvolve dermatite, o que sugere que fatores genéticos ou ambientais podem desempenhar um papel. A razão para sua ocorrência é desconhecida. Alguns têm especulado que ela representa uma resposta alérgica a um antígeno de proteína epidérmica criada através do aumento da pressão hidrostática, enquanto outros acreditam que a pele está comprometida e é mais suscetível à irritação e ao traumatismo.

ALERGIA A AGENTES TÓPICOS. Os pacientes com dermatite de estase têm reações significativamente mais positivas quando submetidos a teste de contato com componentes de agentes tópicos anteriormente utilizados. As medicações tópicas que contêm potenciais sensibilizadores como lanolina, benzocaína, parabenos e neomicina devem ser evitadas por pacientes com doença de estase. Alergia aos corticosteroides em medicações tópicas também é possível.

Tipos de inflamação eczematosa

INFLAMAÇÃO SUBAGUDA

A inflamação subaguda geralmente começa nos meses de inverno, quando as pernas ficam secas e descamativas. A coloração marrom da pele (hemossiderina) pode ter aparecido lentamente durante os meses (Fig. 3-62). O pigmento férrico é deixado após a desintegração dos eritrócitos que extravasar das veias devido ao aumento da pressão hidrostática. O ato de coçar induz primeiramente uma inflamação eczematosa subaguda e, em seguida, uma inflamação crônica. As tentativas de autotratamento com loções de secagem (calamina) ou potenciais sensibilizadores (p. ex., medicamentos tópicos contendo neomicina) exacerbam e prolongam a inflamação.

INFLAMAÇÃO AGUDA

Uma placa vermelha, superficial, e pruriginosa pode surgir na parte inferior da perna. Esse processo agudo pode ser uma inflamação eczematosa, uma celulite ou ambos. Surgem gotejamento e crostas (Fig. 3-63). Uma erupção vesicular (reação Ide) nas palmas das mãos, no tronco e/ou nas extremidades por vezes acompanha essa inflamação aguda. A inflamação responde a antibióticos sistêmicos, compressas úmidas e corticosteroides tópicos dos grupos III a V. As compressas úmidas devem ser interrompidas antes que ocorra um ressecamento excessivo. A reação Ide desaparece espontaneamente à medida que o local primário melhora.



Figura 3-62 Dermatite de estase em um estágio inicial. Eritema e erosões produzidos por escoriações são mostrados.



Figura 3-63 Dermatite de estase (inflamação grave). Placa eritematosa pruriginosa pode subitamente desenvolver inflamação aguda e/ou celulite. Exsudação, crostas e fissuras podem ser extensas.

INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Os ataques recorrentes de inflamação mais tarde comprometem a área pouco vascularizada, tornando a doença crônica e recorrente (Figs. 3-64 e 3-65). A apresentação típica é uma placa cianótica vermelha sobre o maléolo medial. Uma fibrose após inflamação crônica leva ao espessamento permanente da pele. A superfície da pele nessas áreas irreversivelmente alteradas pode ter uma aparência inchada de "pedras de calçamento", que resulta de fibrose e estase venosa e linfática. A pele continua espessa e difusamente marrom-escura (hiperpigmentação pós-inflamatória) durante os períodos de quiescência.

TRATAMENTO DA DERMATITE DE ESTASE

Corticosteroides tópicos e compressas úmidas. O estágio inicial superficial seco é tratado como inflamação eczematosa subaguda com cremes de corticosteroides tópicos do grupo II a V ou pomadas e cremes hidratantes ou loções. Os antibióticos orais (geralmente aqueles ativos contra *estafilococos*, p. ex., cefalosporina) aceleram o desaparecimento caso haja presença de celulite. A inflamação exsudativa úmida e as úlceras úmidas respondem a compressas úmidas mornas de solução de Burow ou apenas a soro fisiológico ou água durante 30 a 60 minutos várias vezes por dia. As compressas úmidas suprimem a inflamação enquanto desbridam a úlcera. A crosta aderente pode ser cuidadosamente liberada com tesoura de ponta romba. Corticosteroides tópicos do grupo V são aplicados na pele eczematosa na periferia da úlcera. Os pacientes devem ser advertidos de que cremes esteroides colocados sobre a úlcera interrompem o processo de cicatrização. A elevação das pernas incentiva a cicatrização.



Figura 3-64 Dermatite de estase. Eczema infectado grave, doloroso, exsudativo e gotejante com crosta úmida. Antibióticos orais e compressas frias são o tratamento inicial, seguidos em poucos dias por cremes ou pomadas tópicos de corticosteroides dos grupos II a V.



Figura 3-65 Estase durante um período de meses a anos, frequentemente resulta em coloração permanente marrom da pele.

Úlceras venosas da perna

Os três principais tipos de úlceras dos membros inferiores são *venosa, arterial,* e *neuropática* (Tabela 3-5). A maioria das úlceras da perna é venosa; as úlceras nos pés são mais frequentemente causadas por insuficiência arterial ou neuropatia. A maioria das úlceras venosas está localizada sobre o maléolo medial e muitas vezes elas são maiores do que outras úlceras. O diabetes é uma condição subjacente comum.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Muitas doenças provocam úlceras nas pernas (Quadro 3-8). Realize a biopsia (carcinomas basocelulares, carcinoma de células escamosas) e a cultura (fungos, micobactérias atípicas) de úlceras crônicas que não respondem à terapia convencional. Vasculite, pioderma gangrenoso, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico podem ser associados a úlceras nos membros inferiores.

FISIOPATOLOGIA. A perna tem veias superficiais, comunicantes e profundas. O sistema superficial contém as veias safenas longas (mediais) e curtas (laterais). As veias perfurantes entram em contato com as veias superficiais até o sistema venoso profundo. Normalmente o sangue flui do sistema superficial para o profundo. Hipertensão venosa ("insuficiência venosa crônica") ocorre se qualquer uma das válvulas sofre uma disfunção, uma trombose bloqueia o sistema profundo ou há falha no bombeamento do músculo da panturrilha. O aumento da pressão causa difusão das substâncias, como a fibrina, para fora dos capilares. O tecido fibrosado pode predispor o tecido à ulceração.

ETIOLOGIA E LOCALIZAÇÃO. Insuficiência venosa seguida de edema é a mudança fundamental que predispõe à dermatite e à ulceração. A insuficiência venosa ocorre quando o retorno venoso nas veias profundas perfurantes ou nas veias superficiais é prejudicado pela dilatação das veias e pela disfunção valvar. A tromboflebite venosa profunda, que pode ter sido assintomática no início, é o precursor mais frequente de insuficiência venosa da parte inferior da perna. O sangue se acumula no sistema venoso profundo e provoca hipertensão venosa profunda e dilatação das perfurantes que ligam os sistemas venosos superficial e profundo. A hipertensão venosa é então transmitida para o sistema venoso superficial. As maiores perfurantes são posteriores e superiores aos maléolos medial e lateral. Essas são as mesmas áreas onde a dermatite e a ulceração são mais prevalentes. As varicosidades superficiais isoladas não estão suscetíveis a produzir insuficiência venosa.

Tabela 3-5 Os Três Tipos Comuns de Úlceras de Perna

	Venosa	Arterial	Neuropática
Localização da úlcera	Maléolo medial; traumatismo ou infecção por localizar úlceras lateralmente ou mais proximalmente	Distal, sobre proeminências ósseas; traumatismo pode localizar úlceras proximalmente	Pontos de pressão nos pés (p.ex., junção do hálux e da superfície plantar, cabeça do metatarso, calcanhar)
Surgimento da úlcera	Bordas rasas, irregulares; a base pode ser inicialmente fibrinosa, mas em seguida desenvolve tecido de granulação	Borda redonda ou em saca-bocado, bem demarcada; base amarela fibrinosa ou verdadeira escara necrosada; exposição de osso e tendão pode ser observada	Calos circundando a ferida e bordas solapadas são típicos; bolha, hemorragia, necrose e exposição de estruturas subjacentes são comumente observadas
Exame físico	Veias varicosas, edema na perna, atrofia branca, dermatite, lipodermatosclerose, alterações pigmentares, púrpura	Perda de pelos; pele brilhante e atrófica; unhas dos dedos dos pés distróficas; pés frios; ruído femoral; ausência ou diminuição dos pulsos; tempo de reenchimento capilar prolongado	Sem sensação ao monofilamento; reabsorção óssea, dedos dos pés em garra, pé chato, articulações de Charcot
Sintomas frequentes	Dor, odor e drenagem copiosa da ferida; prurido	Claudicação, dor isquêmica em repouso	Adormecimento, ardência, parestesia dos pés
Razão da pressão arterial tornozelo-braço (índice tornozelo/braço [ITB]) medido por ultrassonografia Doppler	>0,9	ITB ≤ 0,7 sugere doença arterial; a calcificação de vasos produz leituras Doppler falsamente altas	Normal, a menos que associada a componente arterial
Fatores de risco	Trombose venosa profunda, lesão significativa da perna, obesidade	Diabetes, hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia	Diabetes, lepra, geladura *frostbite*
Complicações	Dermatite de contato alérgica, celulite	Gangrena	Osteomielite subjacente
Dica de tratamento	Terapia de compressão, elevação da perna	Pentoxifilina, avaliação de cirurgia vascular se ITB ≤ 5	Desbridamento cirúrgico vigoroso, evitar pressão

De Valencia IC et al: J Am Acad Dermatol 44:401, 2001. PMID: 11209109

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. A ulceração é quase inevitável depois que a pele fica espessa e a circulação comprometida. A ulceração pode ocorrer espontaneamente ou após traumatismos mínimos (Fig. 3-66). A úlcera pode permanecer pequena ou aumentar rapidamente, sem qualquer traumatismo adicional. Há presença de dor maçante e constante, que melhora com a elevação da perna. A dor decorrente de úlceras isquêmicas é mais intensa e não melhora com a elevação.

As úlceras têm uma borda distinta ou inclinada e são profundas ou superficiais. A remoção de crostas e detritos revela uma base úmida, com tecido de granulação. A base e a pele circundante são frequentemente infectadas. A cicatrização é lenta, demorando várias semanas ou meses. Após a cicatrização, não é raro observar as úlceras retornarem rapidamente. As úlceras são substituídas por cicatrizes esclerosadas branco-marfim. Apesar da dor e da inconveniência do tratamento, a maioria dos pacientes tolera bem a doença e mantém-se deambulante.



Figura 3-66 A pele é difusamente vermelha, espessa e presa por fibrose. Ocorre ulceração com traumatismo mais leve.

Quadro 3-8 **Úlceras das Pernas: Diagnóstico Diferencial**

Venosas
Síndrome pós-flebítica
Malformação arteriovenosa

Arterial
Aterosclerose
Embolia de colesterol
Tromboangiite obliterante

Linfático (linfedema)

Neuropático
Diabetes
Lesões medulares
Tabes dorsalis
Vasculítica
Atrofia branca
Vasculite por hipersensibilidade
Lúpus eritematoso
Vasculite nodular
Poliarterite nodosa
Artrite reumatoide
Esclerodermia
Granulomatose de Wegener

Hematológica
Anemia falciforme
Talassemia

Traumática
Queimaduras (térmicas, radiação)
Frio
Factícia
Pressão

Neoplásica
Carcinoma basocelular
Linfoma cutâneo de célula T
Tumores metastáticos
Sarcoma (p.ex., Kaposi)
Carcinoma espinocelular

Metabólica
Diabetes
Gota

Infecções bacterianas
Ectima gangrenoso
Furúnculo
Gram-negativas
Micobacterianas
Embolia séptica
Sífilis

Infecção fúngica
Fúngica profunda
Granuloma por *Trichophotoon*

Infestações
Picadas de aranhas
Protozoários (leishmania)

Paniculite
Necrobiose lipoídica
Necrose pancreática gordurosa
Doença de Weber-Christian

Outros
Necrobiose lipoídica
Pioderma gangrenoso
Sarcoidose

ALTERAÇÕES NA PELE CIRCUNDANTE. O edema é um achado comum; geralmente é depressível e desaparece à noite com elevação. Edema crônico, traumatismo, infecção e inflamação levam a fibrose do tecido subcutâneo, conferindo à pele uma característica firme, não depressível e "lenhosa". A necrose gordurosa pode acompanhar a trombose das veias de pequeno porte, podendo ser essa a alteração subjacente mais importante que predispõe à ulceração. A ulceração e a necrose gordurosa recorrentes estão associadas à perda de tecido subcutâneo e a uma diminuição na circunferência da parte inferior da perna (lipodermatoesclerose). A doença avançada é representada por uma "perna de garrafa invertida", em que a perna proximal incha devido à obstrução venosa crônica e a parte inferior da perna encolhe devido à ulceração crônica e à necrose gordurosa.

VEGETAÇÃO DE ESTASE. A vegetação de estase é uma condição geralmente encontrada em membros cronicamente congestionados. As lesões variam de placas pequenas a grandes, que consistem em pápulas amarronzadas ou rosadas agregadas, com superfície lisa ou hiperceratótica (Figs. 3-67 e 3-68). As lesões afetam mais frequentemente o dorso do pé, os dedos dos pés, a região extensora da parte inferior da perna ou a área em torno de uma úlcera venosa. Essa condição ocorre em pacientes com distúrbios linfáticos locais; os pacientes com linfedema primário, insuficiência venosa crônica, traumatismo e erisipelas recorrentes estão no grupo de maior risco.

SÍNDROMES PÓS-FLEBÍTICAS (VARIANTES CLÍNICAS). O comprometimento do retorno venoso leva ao aumento da pressão hidrostática e ao acúmulo de líquido intersticial. Seis variantes clínicas (Tabela 3-6) ocorrem com hipertensão venosa.

TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS

AVALIAÇÃO INICIAL E TRATAMENTO. Após outras causas de úlceras da parte inferior da perna serem excluídas, a área ao redor da úlcera deve ser preparada para o tratamento definitivo. As úlceras não cicatrizam se houver presença de edema, infecção ou inflamação eczematosa. O sistema venoso deve ser investigado. Cirurgia ou escleroterapia pode ser necessária para controlar o refluxo venoso.

VEIAS VARICOSAS. As veias varicosas são vasos superficiais que são causados por válvulas venosas defeituosas. A incompetência de veias perfurantes pode levar à ulceração. As veias varicosas causam hipertensão venosa que leva a edema, pigmentação cutânea, dermatite de estase e ulceração. O objetivo da terapia é normalizar a fisiologia venosa. A hipertensão venosa profunda é tratada com terapia de compressão. A escleroterapia é usada para tratar a incompetência de veia perfurante isolada, mesmo através de uma úlcera, se necessário. A insuficiência da veia safena em geral é tratada com cirurgia.



Figura 3-67 Vegetação de estase. Uma inflamação crônica pode causar longa obstrução linfática. Isso algumas vezes resulta em surgimento bizarro de inúmeras pápulas vermelhas e azuis em forma de cúpula. Essas mudanças são irreversíveis.



Figura 3-68 Vegetação de estase. Um caso extenso com edema irreversível e alterações na superfície.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL. A avaliação inicial inclui hemograma completo, glicemia e velocidade de hemossedimentação. Considere curetagem ou biopsia da úlcera para cultura bacteriana. Realize a biopsia da borda das úlceras que não cicatrizam com tratamento convencional para descartar carcinoma basocelular ou carcinoma espinocelular. Faça a radiografia das úlceras profundas para excluir osteomielite.

EXAMES DE FUNÇÃO. Doppler, pletismografia e exame duplex são utilizados para caracterizar anormalidades venosas em pacientes com insuficiência venosa crônica. Exames Doppler de onda contínua são úteis para fornecer informações sobre o nível anatômico de qualquer incompetência ou obstrução venosa superficial; no entanto, pode ser difícil diferenciar insuficiência venosa superficial de insuficiência venosa profunda. A pletismografia é um teste simples para medir o grau de refluxo venoso e a eficiência da bomba muscular da panturrilha. A ultrassonografia comum associada à ultrassonografia Doppler pulsátil, conhecida como duplex, é um método que fornece informações anatômicas detalhadas e é especialmente útil para identificar quais veias são competentes. Essas características possibilitam substituir a flebografia pelo exame duplex, pois este exame não é invasivo e evita contrastes radiológicos, mostrando tanto características anatômicas como funcionais (refluxo ou obstrução) do sistema venoso. É o exame de escolha para avaliar os sistemas superficial, profundo e perfurante. *PMID: 15941430*

Tabela 3-6 Síndromes de Ulceração Venosa (Síndromes Pós-flebíticas)

Síndrome	Manifestações clínicas	Fisiopatologia	Tratamento
Edema dependente e ulceração	Edema depressível revertido por elevação Hiperpigmentação	Aumento da pressão estática hidrostática capilar	Bandagens de compressão Bota de Unna Repouso no leito (períodos curtos) Elevação
Lipodermatosclerose e ulceração	Endurecimento da pele e tecido subcutâneo Hiperpigmentação extensa Edema depressível Eritema secundário à proliferação capilar	Pressão alta prolongada nas veias Biopsia mostra depósitos de fibrina ao redor dos capilares Fibrina evita difusão de O_2 para a epiderme	Terapia fibrinolítica; estanozol 5 mg 2 vezes/dia O_2 hiperbárico
Atrofia branca	Cicatrizes brancas, lisas, planas, com capilares dilatados locais Pode ser precedida por úlceras dolorosas pequenas	Estase e aglutinação de plaquetas causam trombos plaquetários Oclusão capilar dérmica causa infarto de derme sobrejacente; cicatrizes são brancas	Terapia antiplaquetária; ácido acetilsalicílico Terapia de compressão piora as úlceras Elevação promove retorno venoso
Síndrome do tipo *"blow out"* do tornozelo	Múltiplas veias pequenas e tortuosas, abaixo e atrás dos maléolos Úlceras em geral acima e atrás do maléolo medial no meio das veias Traumatismo, eczema, rompimento de veias causam úlcera	Incompetência valvular venosa localizada do terço inferior da perna Exercício piora a condição	Ligadura cirúrgica de veias incompetentes localizadas
Varicosidade venosa secundária com ulceração	Sistemas safenosos tortuosos	Transmissão de hipertensão para sistema safenoso	Bandagens de compressão O_2 hiperbárico
Linfedema secundário com ulceração	Edema não depressível	Linfedema pode complicar síndrome de lipodermatosclerose devido ao envolvimento de canais linfáticos por processo fibrótico	O_2 hiperbárico



Figura 3-69

TRATAMENTO. Há clínicas de cuidados de feridas sediadas em hospitais disponíveis para o tratamento. Pressão venosa e edema nas pernas podem ser reduzidos com repouso no leito, elevação da perna e compressão. Doença sistêmica, infecção local e inflamações devem ser tratadas (Fig. 3-69). Suspenda o tabagismo e o consumo excessivo de álcool. Incentive uma boa nutrição. Os suplementos polivitamínicos que contêm vitaminas C e E e zinco podem ajudar.

ELEVAÇÃO DA PERNA. A hipertensão venosa deve ser revertida. Repouso no leito e elevação da perna são eficazes. Elevação das pernas acima do nível do coração durante 30 minutos, 3 a 4 vezes ao dia, possibilita a diminuição do edema. A elevação da perna à noite é realizada através da elevação dos pés da cama do paciente sobre blocos de 15 a 20 cm de altura.

INFLAMAÇÃO AO REDOR DA ÚLCERA. Compressas úmidas mornas de solução salina ou nitrato de prata (0,5%) controlam rapidamente a inflamação. O nitrato de prata é preferível quando há infecção. Compressas frescas (substituídas a cada hora) devem ser mantidas no local quase continuamente por 24 a 72 horas. Não devem ser adicionados líquidos às compressas que estão no local. Corticosteroides tópicos do grupo V são aplicados 2 a 4 vezes ao dia e podem ser cobertos com compressas. Os pacientes com úlceras venosas são propensos a desenvolver reações alérgicas a medicamentos de aplicação tópica na pele circundante comprometida. Neomicina, conservantes parabenos e lanolina devem ser evitados. Se a inflamação persistir após o tratamento adequado, um teste de contato deve ser realizado.

ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS. As úlceras são tipicamente contaminadas por bactérias aeróbicas e anaeróbicas diferentes, mas a administração rotineira de antibióticos sistêmicos não aumenta as taxas de cicatrização. Antibióticos tópicos e/ou sistêmicos podem acelerar a cicatrização das feridas quando há contaminação bacteriana pesada. A celulite deve ser tratada com antibióticos sistêmicos (Cap. 9). A dermatite de estase e a celulite têm uma aparência semelhante e muitas vezes são confundidas. A dermatite de estase pode atuar como um reservatório para a infecção. A dermatite é facilmente tratada com ciclos de curta duração de corticosteroides tópicos dos grupos I a IV.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS. Preparações com cadexomer-iodo (Povidine®) têm propriedades antimicrobianas, desbridam feridas e estimulam a granulação dos tecido; outros antissépticos tópicos podem ser tóxicos para as feridas.

DESBRIDAMENTO DO LEITO DA ÚLCERA. Após a celulite e a inflamação eczematosa terem sido controladas, a úlcera deve estar preparada para o tratamento definitivo. Exsudato e crosta devem ser removidos para expor o tecido de granulação, a base para o novo epitélio.

Desbridamento da lesão. As úlceras devem ser desbridadas de detritos necrosados e fibrinosos. Curativo oclusivo, desbridamento químico e desbridamento cirúrgico e mecânico são três métodos que ajudam a remover o tecido necrosado e a promover o tecido de granulação.

Curativos oclusivos. Os curativos oclusivos promovem uma rápida cicatrização das úlceras da perna. Muitos produtos estão disponíveis; a escolha geralmente é determinada pelo tipo de ferida e pela quantidade de exsudato. Esses curativos devem ser usados com compressão para o máximo benefício. As clínicas para cuidados de feridas são especializadas na aplicação desses curativos.

Desbridamento químico. Agentes de desbridamento enzimático podem ser considerados para remoção do tecido necrosado. Colagenase, papaína ou tripsina podem ser aplicadas uma ou várias vezes ao dia. A eficácia de todos esses agentes não está bem estabelecida; Elase é ineficaz.

Desbridamento cirúrgico ou mecânico. Desbridamento com instrumentos cirúrgicos cortantes deve ser realizado com grande cuidado para não danificar o tecido delicado viável. Turbilhonamento, irrigação da ferida, compressas úmidas e hidroterapia são comumente utilizados.

TRATAMENTO IDEAL

1. Medir a úlcera em cada consulta.
2. Incentivar a elevação e períodos de exercício e deambulação.
3. Minimizar as bactérias e os detritos necrosados.
4. Promover formação de tecido de granulação.
5. Induzir reepitelização.
6. Reduzir o edema.
7. Proteger de traumatismo.

COMPRESSÃO. A compressão é a "pedra angular" da terapia para úlceras venosas. A eliminação do edema é essencial durante o tratamento e após a resolução. Isso é obtido com aplicação de bandagens de compressão externas durante a fase de cicatrização e de meias de compressão graduada após a cicatrização para evitar a recorrência. Bandagens de compressão podem ser aplicadas sobre curativo oclusivo durante a fase de cicatrização. Alguns pacientes podem apresentar insuficiência arterial, assim como doença venosa. Deve-se medir o índice de pressão tornozelo-braço antes da compressão para evitar necrose ou gangrena dos pés.

Bandagens de compressão. A terapia de compressão e a manutenção de um ambiente de ferida úmido são essenciais. A compressão melhora a hipertensão venosa e alivia o edema. Uma pressão externa de pelo menos 35 a 40 mmHg no tornozelo é desejável. Muitos sistemas de bandagem estão disponíveis.

MEIAS ELÁSTICAS DE COMPRESSÃO GRADUADA. Essas meias exercem alta pressão no tornozelo, que vai diminuindo em direção à coxa. Após a cicatrização, as meias de compressão devem ser calçadas para evitar recidiva da úlcera. Essas meias são colocadas de manhã logo após o paciente sair da cama. Os pacientes com artrite que têm dificuldade em colocar essas meias podem usar meias com zíper. A quantidade de compressão pode ser especificada pelo médico (Tabela 3-7). Os pacientes com insuficiência venosa crônica que apresentam dermatite de estase ou ulceração exigem uma compressão entre 35 e 40 mmHg. Vários comprimentos podem ser comprados; uma meia acima do joelho pode dar os melhores resultados, mas as meias na altura do joelho são mais comumente usadas. As meias podem ser difíceis para os pacientes idosos colocarem; além disso, as meias devem ser trocadas periodicamente porque podem esticar, perdendo, assim, a elasticidade. Bandagens Ace firmemente aplicadas são uma alternativa menos eficaz, mas conveniente.

Existem quatro classes de meias com base na compressão exercida no tornozelo (Tabela 3-7).

Bandagens não elásticas. As botas de Unna são ataduras de gaze impregnadas com pasta de óxido de zinco para criar uma "bota" semirrígida quando aplicada. Elas protegem as úlceras do ambiente e ajudam a controlar o edema, sendo especialmente úteis em pacientes idosos ou que não aderem ao tratamento porque podem ser deixadas no local por 7 a 10 dias. Pelo fato de essa atadura não eliminar o líquido existente no edema, deve ser aplicada de amanhã, após o edema ser drenado. No entanto, quando as úlceras produzem uma grande quantidade de exsudato, a bota deve ser trocada com mais frequência. As botas de Unna não são aplicadas sobre curativos sintéticos.

Tabela 3-7 Meias de compressão (p.ex., Jobst, Juzo, Sigvaris)

Classe	Pressão no tornozelo (mmHg)	Indicações
I	20-30	Veias varicosas, edema brando ou fadiga na perna
II	30-40	Edema de perna moderado, varicosidades graves e insuficiência venosa moderada
III	40-50	Edema grave ou elefantíase e insuficiência venosa com edema pós-trombótico secundário
IV	60	

Bombas de compressão pneumáticas. Bombas de compressão intermitente são consideradas quando uma úlcera venosa não responde ao tratamento com curativos de compressão padrão.

ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO. O ácido acetil-salicílico oral com revestimento entérico (300 mg) aumenta a taxa de cicatrização da úlcera venosa.

Pentoxifilina. Pentoxifilina (800 mg, 3 vezes ao dia) acelera a taxa de cicatrização de úlceras venosas e é mais eficaz do que a dose convencional (400 mg, 3 vezes ao dia).

Vitaminas. Pacientes com sinais desnutrição, como baixo nível sérico de albumina ou concentrações de transferrina, podem beneficiar-se da suplementação dietética. Ácido ascórbico (1 a 2 g/dia), sulfato de zinco (220 mg 3 vezes ao dia) e vitamina E (200 mg/dia) podem ser usados para suplementação. Essas vitaminas são essenciais para a cicatrização da ferida, mas não devem ser prescritas em dosagens excessivamente elevadas.

Enxertia. Os enxertos cutâneos promovem a cicatrização mesmo se não aderirem, porque eles estimulam a epitelialização da ferida. O enxerto cutâneo de espessura parcial é muito usado em úlceras grandes. Os enxertos em malha são úteis para úlceras grandes porque possibilitam que o exsudato escape através dos interstícios do enxerto. O local doador pode ficar dolorido e ter cicatrização lenta, especialmente em pacientes idosos. O enxerto epidérmico é útil para feridas menores. Vários pequenos *shaves* ou biopsias por *punch* superficiais são retirados de um local doador (p. ex., coxa) e colocados no leito da úlcera com o lado dérmico para baixo. O equivalente à pele humana com tecido criado por engenharia genética Apligraf® é eficaz no tratamento de úlceras profundas de longa duração.

Cirurgia venosa. A ligadura ou esclerose dos sistemas de safena longos e curtos, com ou sem ligadura das veias comunicantes ou esclerose, é útil apenas se as veias profundas forem competentes. A cirurgia venosa superficial não melhora a taxa de cicatrização de úlceras venosas.

Capítulo 4

Dermatite de Contato e Teste Cutâneo de Contato

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Dermatite de contato irritativa**
- **Dermatite de contato alérgica**
  - Fases
  - Sensibilização cruzada
  - Dermatite de contato alérgica sistemicamente induzida
  - Apresentação clínica
  - Dermatite por Rhus
  - Alergia ao látex de borracha natural
  - Alergia a sapatos
  - Dermatite por metais
  - Dermatite e queimaduras por cimento
  - Pacientes com úlceras nas pernas
  - Alergias a cosméticos e fragrâncias
- **Diagnóstico de dermatite de contato**
  - Teste cutâneo de contato (*patch test*)

A dermatite de contato é uma dermatite eczematosa causada pela exposição a substâncias no ambiente. As substâncias atuam como irritantes ou alérgenos e podem causar inflamação eczematosa aguda, subaguda ou crônica. Para diagnosticar uma dermatite de contato, deve-se primeiro reconhecer que é uma erupção eczematosa. As alergias de contato frequentemente têm padrões de distribuição típicos que indicam que a erupção eczematosa observada é causada por estímulos externos e não internos. A eliminação do agente agressor suspeito e o tratamento adequado para inflamação eczematosa geralmente servem para o manejo eficaz dos pacientes com dermatite de contato. No entanto, em muitos casos em que essa abordagem direta falha, o teste cutâneo de contato (*patch test*) é útil.

É importante diferenciar a dermatite de contato que resulta de irritação daquela causada por alergia. Um resumo dessas diferenças é apresentado na Tabela 4-1.

Tabela 4-1 Dermatite de contato: Irritativa *versus* Alérgica

	Irritativa	Alérgica
Pessoas em risco	Todas	Geneticamente predispostas
Mecanismo de resposta	Não imunológico; alteração física e química da epiderme	Reação de hipersensibilidade tardia
Número de exposições	Poucas a muitas; depende da capacidade do indivíduo de manter uma barreira epidérmica eficaz	Uma ou várias que causam sensibilização
Natureza da substância	Solvente orgânico, sabões	Hapteno de baixo peso molecular (p. ex., metais, formalina, epóxi)
Concentração de substância necessária	Em geral alta	Pode ser muito baixa
Modo de início	Em geral gradual à medida que a barreira epidérmica se torna comprometida	Uma vez sensibilizada, em geral rápida; 12 a 48 horas após exposição
Distribuição	Bordas em geral indistintas	Pode corresponder exatamente ao contactante (p. ex., pulseira do relógio, cós elástico)
Procedimento investigativo	Tentativa de evitar	Tentativa de evitar, teste de contato ou ambos
Tratamento	Proteção e incidência reduzida de exposição	Evitar completamente

DERMATITE DE CONTATO IRRITATIVA

A irritação da pele é a causa mais comum de dermatite de contato. A epiderme é uma fina barreira celular com uma camada externa composta por células mortas em uma matriz de água-proteína-lipídios. Qualquer processo que prejudique qualquer componente da barreira compromete a sua função, e pode ocorrer uma resposta eczematosa não imunológica. O uso repetido de sabão alcalino forte ou uma exposição industrial a solventes orgânicos extrai lipídios da pele. Os ácidos podem combinar-se com a água na pele e provocar desidratação. Quando a pele fica comprometida, a exposição até mesmo a um irritante fraco sustenta a inflamação. A intensidade da inflamação está relacionada com a concentração do irritante e com o tempo de exposição. Irritantes leves causam ressecamento, fissuras e eritema; pode ocorrer uma reação eczematosa leve com a exposição contínua. A exposição contínua à umidade em áreas como a mão, a área da fralda ou a pele ao redor de uma colostomia pode subsequentemente causar inflamação eczematosa. Produtos químicos fortes podem desencadear uma reação imediata. As Figuras 4-1 a 4-4 mostram exemplos de dermatite irritativa.

Os pacientes têm capacidade variada de suportar a exposição a substâncias irritantes. Algumas pessoas não conseguem tolerar a lavagem frequente das mãos, enquanto outras podem trabalhar diariamente com soluções fortes de limpeza sem qualquer dificuldade.



Figura 4-1 Dermatite de contato irritativa. A exposição crônica ao sabão e água causou inflamação eczematosa subaguda sobre o dorso das mãos e dedos.



Figura 4-2 Dermatite de contato irritativa. Uma mãe recente que é exposta a fraldas molhadas e lavagem frequente desenvolveu um eritema difuso e pele seca, rachada, fissurada. O prurido é intenso.

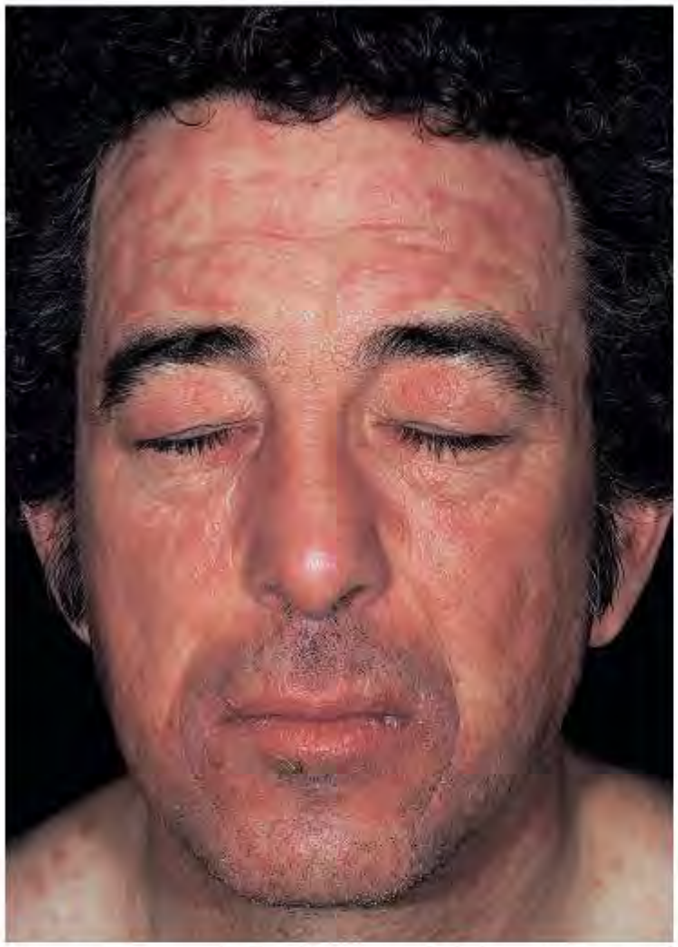


Figura 4-3 Exposição a solventes industriais resultou em eritema difuso, com ressecamento e fissuras sobre a boca.

TRATAMENTO DA DERMATITE DE CONTATO IRRITATIVA

1. Evite exposição a substâncias irritantes, utilizando equipamentos de proteção, como luvas.
2. Os corticosteroides tópicos são usados para controlar a inflamação inicialmente, mas há alguns indícios que podem comprometer a função de barreira. Alguns especialistas recomendam que o uso de corticosteroides tópicos deve ser evitado.
3. Hidratantes usados generosa e frequentemente aumentam a hidratação da pele, e seu componente lipídico melhora a barreira da pele danificada. Hidratantes ricos em lipídios previnem e tratam a dermatite de contato irritativa.
4. Cremes de barreira contendo dimeticona ou perfluoropolieteres, revestimentos de algodão e tecidos macios evitam a dermatite de contato irritativa.
5. Compressas frias são usadas para a inflamação aguda. Elas suprimem a vesiculação e diminuem a inflamação.
6. As mãos devem ser lavadas em água fria ou morna.
7. Exposições a UV repetidas de nível baixo podem ser eficazes para casos resistentes de longo prazo. A terapia com raios de Grenz é muito eficaz, mas geralmente não está disponível.
8. Mesmo depois que a pele parece normal, são necessários aproximadamente 4 meses, ou mais, para a função de barreira normalizar.



Figura 4-4 Ciclos repetidos de umedecimento e secagem por lamber os lábios resultaram em dermatite irritativa.

DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA

A dermatite de contato alérgica é uma reação inflamatória que ocorre após a absorção do antígeno aplicado à pele e o recrutamento de linfócitos T antígeno-específicos previamente sensibilizados na pele. Ela acomete um número limitado de indivíduos. Os antígenos em geral são substâncias de baixo peso molecular que penetram o estrato córneo com facilidade. A maioria dos alérgenos de contato é fraca e necessita de exposição repetida antes de ocorrer sensibilização. Os antígenos fortes, como a hera venenosa, exigem apenas duas exposições para sensibilização.

A interação entre antígenos e linfócitos T é mediada por células epidérmicas apresentadoras de antígenos (células de Langerhans) e é dividida em duas fases sequenciais: uma fase de sensibilização inicial e uma fase de elicitação. As células de Langerhans são abundantes na pele e esparsas em locais com mucosas.

Fases

FASE DE SENSIBILIZAÇÃO

O antígeno é aplicado à superfície da pele, penetra a barreira epidérmica (estrato córneo) e é captada pelas células de Langerhans da camada basal da epiderme. O antígeno é "processado" e exibido na superfície da célula de Langerhans. Esta célula migra para os nódulos linfáticos regionais e apresenta o antígeno aos linfócitos T. A proliferação induzida por citocinas e expansão clonal nos linfonodos resulta na manutenção, pelos linfócitos T, de receptores que reconhecem o antígeno específico. Esses linfócitos T antígeno-específicos entram na corrente sanguínea e circulam de volta para a epiderme.

FASE DE ELICITAÇÃO

A fase de elicitação ocorre em pacientes sensibilizados com exposição repetida ao antígeno. As células de Langerhans que portam o antígeno interagem com os linfócitos T antígeno-específicos que estão circulando na pele. Esta interação resulta na ativação induzida pela citocina e proliferação dos linfócitos T antígeno-específicos e na liberação de mediadores inflamatórios. A dermatite de contato alérgica desenvolve em um período de 12 a 48 horas de exposição ao antígeno e persiste por 3 ou 4 semanas.

Sensibilização cruzada

Um alérgeno, cuja estrutura química é semelhante ao do antígeno sensibilizante original, pode causar inflamação porque o sistema imunológico não é capaz de diferenciar entre o antígeno original e o antígeno quimicamente relacionado. Por exemplo, a pele dos pacientes que são alérgicos ao bálsamo do Peru, que está presente em inúmeras preparações tópicas, pode se tornar inflamada quando exposta ao benjoim quimicamente ligado na tintura de benjoim.

Dermatite de contato alérgica sistemicamente induzida

A dermatite de contato sistêmica resulta de exposição a um alérgeno por ingestão, inalação, injeção ou penetração percutânea em uma pessoa previamente sensibilizada ao alérgeno pelo contato cutâneo. Pacientes alérgicos à hera venenosa desenvolvem inflamação difusa após a ingestão de castanha de caju crua (Fig. 4-5). O óleo de castanha de caju está quimicamente relacionado com a oleorresina da hera venenosa. Pessoas alérgicas à mistura de bálsamo do Peru e/ou a fragrância beneficiam-se de uma dieta que evita bálsamos.



Figura 4-5 Reação alérgica difusa que ocorre em uma paciente alérgica a hera venenosa que ingeriu castanhas de caju cruas, cujo óleo sofre reação cruzada com a oleorresina da hera venenosa.

Tabela 4-2 Dermatite de Contato: Diagnóstico de Distribuição

Localização	Material
Couro cabeludo e orelhas	Xampus, tinturas de cabelo, medicamentos tópicos, brincos de metal, óculos, tampões de ouvido de borracha
Face	Cosméticos (conservantes, emulsificantes, fragrâncias)
	Medicamentos para acne (p. ex., peróxido de benzoíla), loções pós-barba
	Respiradores, máscaras, vapores aerossolizados (maquinistas), substâncias orgânicas voláteis (p. ex., endurecedores de amina na indústria plástica)
	Substâncias químicas (tinturas de cabelo) aplicadas no couro cabeludo espalham-se na face, orelhas e pescoço – poupam o couro cabeludo (o couro cabeludo é resistente)
	Alérgenos transmitidos pelo ar (hera venenosa de folhas que queimam, ambrósia)
	Reações fotoalérgicas – poupam lábio superior e têm delimitação evidente na linha da mandíbula (componentes do filtro solar – oxibenzona, benzofenona nº 3)
Pálpebras	Esmalte (transferido por fricção), cosméticos, solução de lentes de contato, curvadores de metal de cílios, esponjas de maquiagem (borracha)
	Pálpebras inferiores (medicamentos tópicos)
	Área periocular (óculos de proteção)
Pálpebras superiores e inferiores	Causa em geral é não alérgica (dermatite atópica, dermatite seborreica, psoríase)
Acentuação facial e da pálpebra superior	Dermatite de contato transmitida pelo ar (ambrósia, substâncias orgânicas voláteis, fragrâncias, substâncias químicas na fumaça)
	Produtos aplicados nas mãos e transferidos para face (esmaltes de unha)
Mucosa	Maioria dos pacientes alérgica a alérgenos aplicados intraoralmente tem queilite, mas não estomatite; indivíduo que reage ao níquel, mercúrio, paládio ou ouro em amálgamas dentários com dermatite de contato sistêmica com ou sem estomatite localizada
Pescoço	Colares (metais, madeiras exóticas), alérgenos transmitidos no ar (ambrósia), perfumes, loção pós-barba; alérgenos de cosméticos; dermatite têxtil (corantes, resinas de formaldeído em roupas)
Tronco	Têxtil (poupando áreas axilares e sob roupas)
	Tinturas de azo-anilina (roupas coloridas)
	Resinas de ureia-formaldeído (roupas que não amassam)
	NOTA: *para*-fenilenediamina (PPD) e formaldeído não são exames adequados para teste de contato para alergia a tinturas de tecido e resinas
	Alérgenos de borracha: Cós elástico, sutiã Spandex®
	NOTA: Alérgenos do teste de contato padrão com borracha podem ser negativos; teste de contato com uma porção de faixa elástica de uma vestimenta que foi clareada
	Reações generalizadas
	Fragrâncias, conservantes em loções hidratantes, medicamento tópico, filtros solares; hera venenosa; plantas (reações fototóxicas); fivelas de metal de cintos
	Detergentes para lavar roupas raramente causam dermatite de contato alérgica
Dermatite generalizada dispersa	"Dermatite de contato sistêmica" – um indivíduo que foi sensibilizado topicamente com um alérgeno e subsequentemente é exposto novamente, de maneira sistêmica (fármaco/substância química introduzida por vias intramuscular, intravenosa, oral, retal ou vaginal), alimentos, dispositivos médicos ou dentários que entram em contato com as superfícies da mucosa ou que foram implantados cirurgicamente no corpo
	Aldeído cinâmico e bálsamo (cosméticos, medicamentos tópicos, supositórios, líquidos dentários e aromatizantes) ou parabenos (conservantes de alimentos)
	Contaminantes em alimentos, como níquel
Braços	O mesmo que as mãos; relógio e pulseira do relógio
	Processo fotossensível (erupção termina na parte superior média do braço)
	Sabonete, cremes hidratantes

Adaptado de Belsito DV: *Dermatol Clin* 17:3, 1999. PMDI: 10410868.

Tabela 4-2 Dermatite de Contato: Diagnóstico de Distribuição — cont.

Localização	Material
Pontas dos dedos	Secadores de cabelos – gliceril monotioglicolato em soluções permanentes ou *p*-fenilenediamina em tinturas de cabelo
	Enfermeiros – glutaraldeído em desinfetantes
	Profissionais da área dentária e ortopédica – cola (metilmetacrilato)
	Muitas substâncias químicas penetram nas luvas padrão
Axilas	Desodorante (abóbada axilar), roupas (pregas axilares)
Mãos	Sabões e detergentes, alimentos, temperos, hera venenosa, solventes industriais e óleos, cimento, metal (potes, anéis), medicamentos tópicos, luvas de borracha em cirurgiões
Genitais	Hera venenosa (transferida com a mão), preservativos de borracha, diafragmas, pessários
Região anal	Preparações para hemorroidas (benzocaína, Nupercaina)
Parte inferior das pernas, fossa poplítea e parte interna da coxa	Medicamento tópico (benzocaína, lanolina, nemocina, parabenos)
	Fragrâncias, conservantes e veículos em hidratantes e cosméticos
	Tinturas em meias-calças (especialmente tinturas de dispersão azul em meias de cores mais escuras e dispersão de amarelo nº 3 em meias de cor da pele)
	Tecidos
Pés	Sapatos – resina *p-tert*-butilfenol formaldeído (um componente das colas de sapatos), componentes de borracha e cromato (usado no couro curtido)
	Cimento que derrama nas botas

Apresentação clínica

FORMA E LOCALIZAÇÃO. A forma e a localização da erupção são as pistas mais importantes para a causa do alérgeno (Tabela 4-2). O padrão de inflamação pode corresponder exatamente à forma da substância agressora (Figs. 4-6 a 4-9). O diagnóstico é evidente quando a inflamação está restrita especificamente à área sob a pulseira do relógio, do sapato ou cós elástico. As plantas (p. ex., hera venenosa) produzem lesões lineares.

Infelizmente a maioria das reações alérgicas não se combina com precisão às áreas em contato com o alérgeno. A mulher com alergia a um ingrediente de seu cosmético facial geralmente apresenta eczema facial irregular, e não uma dermatite difusa envolvendo todas as áreas do rosto na qual o cosmético foi aplicado. Um alérgeno pode ser disseminado para outros locais por contato acidental. O couro cabeludo, palmas das mãos e plantas dos pés são resistentes a dermatite de contato alérgica e podem apresentar apenas inflamação mínima apesar do contato com um alérgeno que produz dermatite nas áreas adjacentes.

Aeroalérgenos inflamam a pele exposta e poupam áreas cobertas com roupas. Os alérgenos de roupas causam dermatite nas áreas vestidas. A Tabela 4-2 lista as substâncias que são causas comuns de inflamação em regiões específicas do corpo. A Tabela 4-3 lista substâncias que são comumente encontradas em profissões específicas.

A falha de uma dermatite eczematosa em responder aos tratamentos padrões também sugere que a dermatite é alérgica e não irritativa.

INTENSIDADE E PADRÕES. A intensidade da informação depende do grau de sensibilidade e da concentração do antígeno. Sensibilizadores fortes como a oleorresina da hera venenosa podem produzir inflamação intensa em baixas concentrações, enquanto sensibilizadores fracos podem causar apenas eritema. O surgimento também depende da localização e duração. A inflamação aguda aparece como eritema macular, edema, vesículas ou bolhas. A inflamação crônica é caracterizada por liquenificação, descamação ou fissuras. As alergias de contato podem ter padrões não eczematosos que incluem o aparecimento semelhante a celulite de hipersensibilidade dérmica de contato, variantes liquenoides, leucodermia de contato, púrpura de contato e eritema multiforme.

CONTATO DIRETO *VERSUS* TRANSMISSÃO PELO AR. A dermatite aguda e crônica das partes expostas do corpo, especialmente a face, pode ser causada por substâncias químicas em suspensão no ar. *Sprays*, perfumes, pó químico e pólen de plantas (p. ex., ambrosia) são as fontes possíveis. A inflamação decorrente de sensibilizadores transmitidos pelo ar tende a ser mais difusa. Fotodermatite pode ter a mesma distribuição. O material transmitido no ar acumula-se facilmente nas pálpebras superiores; esta área é particularmente suscetível. Substâncias voláteis podem acumular nas roupas.

Tabela 4-3 Dermatite de Contato: Exposição Ocupacional

Ocupação	Irritantes	Alérgenos
Cabeleireiros	Trabalho úmido (xampus)	Tinturas de cabelo, solução de permanente, xampus (formaldeído)
Trabalhadores da construção	Combustíveis, lubrificantes, cimento	Cimento (cromo, cobalto), epóxi, colas, tintas, solventes, borracha, luvas de couro curtido ao cromo
Cozinheiros-chefes, balconista de bar, padeiros	Alimentos úmidos, sucos, milho, suco de abacaxi	Casca de laranja ou limão (óleo de limonene), manga, cenoura, nabo branco, salsa, aipo; temperos (p. ex., pimentão, canela, cravo, noz moscada, baunilha)
Fazendeiros	Eczema do ordenhador (detergentes), lubrificantes e combustíveis de trator	Malation, inseticidas com piretro fungicidas, borracha, ambrósia, sabugueiro aquático
Indústria de produtos da floresta	Trabalho com umidade (processamento da madeira)	Hera venenosa e carvalho venenoso, plantas que crescem na casca da árvore (p. ex., liquens, hepáticas)
Profissionais de clínica e cirurgia	Escovação cirúrgica	Luvas de borracha, glutaraldeído (germicidas), monômero acrílico no cimento (cirurgiões ortopédicos), penicilina, clorpromazina, cloreto de benzalcônio, neomicina
Indústria de impressão	Alcoóis, álcalis, graxa	Monômeros polifuncionais, oligômeros de acrilato epóxi, compostos de isocianato (todos usados em um novo método de secagem de tinta)

DERMATITE DE CONTATO EM CRIANÇAS

A dermatite de contato alérgica pode ser responsável por mais de 20% dos casos de dermatite em crianças. A hera venenosa, níquel (joias), borracha (dermatite de sapato), bálsamo do Peru (dermatite das mãos e da face), formaldeído (cosméticos e xampus) e neomicina (pomadas antibióticas tópicas) são os alérgenos mais comuns.

TRATAMENTO DE DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA

1. Minimize o uso de produtos tópicos.
2. Use pomadas em vez de cremes (cremes contêm conservantes e são misturas complexas de substâncias químicas).
3. Extratos botânicos podem ser utilizados em produtos "sem fragrância".
4. Quando fizer o teste de contato, faça também um teste com produtos de uso do paciente.
5. Leia atentamente os rótulos dos produtos. Muitos produtos "recomendados pelo dermatologista" contêm sensibilizadores (p. ex., a lanolina, fragrância, quaternium-15, parabenos, metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona).



Figura 4-6 Alergia ocular a cosméticos. Teste de contato aberto com o cosmético comprovou o diagnóstico. Teste de contato de rotina foi positivo para a mistura de fragrâncias.

DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA

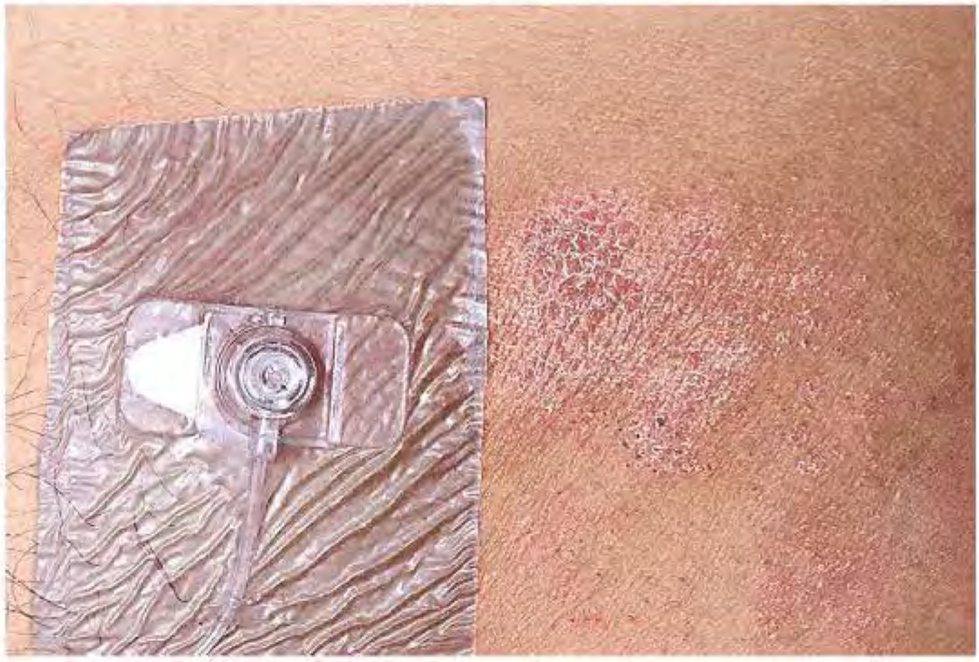


Figura 4-7 Alergia a adesivos.



Figura 4-8 Alergia a dicromato de potássio (pulseira de relógio de couro).



Figura 4-9 Exposição a hera venenosa resultou em uma inflamação aguda intensa.

Dermatite por *Rhus*

Nos Estados UNidos, hera venenosa, carvalho venenoso e sumagre venenoso produzem mais casos de dermatite de contato alérgica do que todos os outros contactantes combinados. Os alérgenos responsáveis pela dermatite de contato alérgica por hera venenosa ou carvalho venenoso são restritos à seiva resinosa denominada *urushiol*. O urushiol é composto por uma mistura de catecois. Todas as partes da planta contêm a seiva. Estas plantas pertencem à família Anacardiaceae e ao gênero *Rhus*. Outras plantas nesta família, como cajueiros, mangueiras, árvores da laca japonesa e ginkgo, contêm alérgenos idênticos ou relacionados àqueles da hera venenosa. Milhares de trabalhadores em fazendas de castanha de caju na Índia desenvolvem dermatite das mãos decorrente do contato direto com o óleo irritante resinoso das cascas de castanhas de caju. A hera venenosa e o carvalho venenoso não são espécies de hera nem de carvalho.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A dermatite por *Rhus* ocorre pelo contato com a folha ou partes internas do caule ou raiz e pode ser adquirida de raízes ou caules no outono e inverno. A apresentação clínica varia com a quantidade de oleorresina que entra em contato com a pele, o padrão em que o contato foi feito, a suscetibilidade individual e as variações regionais na reatividade cutânea. Pequenas quantidades de oleorresina produzem apenas eritema enquanto grandes quantidades causam vesiculação intensa (Figs. 4-10 a 4-13).

As lesões lineares altamente típicas são criadas quando parte da planta é passada sobre a pele ou ao riscar a pele com oleorresina enquanto se coça. Padrões difusos ou incomuns de inflamação ocorrem quando a oleorresina é adquirida de pelos de animais contaminados ou de vestuário ou de fumaça ao queimar a planta. A erupção pode surgir em apenas oito horas após o contato, ou pode ser adiada por uma semana ou mais. O surgimento de novas lesões uma semana após o contato pode confundir o paciente, que pode atribuir novas lesões à disseminação da doença por tocar lesões ativas ou pela contaminação com o líquido da bolha. O líquido da bolha não contém a oleorresina e, ao contrário da crença popular, não pode espalhar a inflamação.

PREVENÇÃO. Lavar a pele com sabão inativa e remover toda a oleorresina da superfície, evitando assim novas contaminações. A lavagem deve ser realizada imediatamente após a exposição. Após 10 minutos, apenas 50% do urushiol podem ser removidos; depois de 30 minutos, apenas 10% podem ser removidos; e após 60 minutos, nada mais pode ser removido.

CREMES DE BARREIRA. A loção com composto de argila organofílica e quaternium-18 bentonita a 5% (Ivy Block®) evita a dermatite em mais de 50% dos pacientes sensibilizados e expostos.



Figura 4-10 Hera venenosa. Apresentação clássica com vesículas e bolhas. Uma linha de vesículas (lesões lineares) causada por arrastar a resina sobre a superfície da pele com o dedo que coça é um sinal altamente característico da dermatite de contato por planta.



Figura 4-11 Dermatite por hera venenosa. Inflamação aguda em áreas amplas. A distribuição assimétrica de eritema intenso e vesículas sugere o diagnóstico de um ataque externo. As lesões lineares são altamente típicas. Inflamação com esta intensidade geralmente requer prednisona.

TRATAMENTO DE INFLAMAÇÃO

Compressas úmidas. Bolhas e eritema intenso são tratados com compressas frias e úmidas e são altamente eficazes durante o estágio agudo de formação de bolhas. Devem-se utilizar compressas frias por 15 a 30 minutos várias vezes por dia, durante 1-3 dias até que a formação de bolhas e o prurido intenso sejam controlados. Os corticosteroides tópicos não penetram nas bolhas. Banhos de banheira frios, curtos, com ou sem aveia coloidal (Aveeno®) são muito relaxantes e ajudam a controlar a inflamação aguda generalizada. A loção de calamina controla o prurido, mas seu uso prolongado provoca ressecamento. Hidroxizina e difenidramina controlam o prurido e estimulam o sono.

Corticosteroides tópicos. Eritema leve a moderado pode responder a corticosteroides tópicos. Cremes ou géis dos grupos I a V aplicados duas a quatro vezes ao dia suprimem rapidamente o eritema e o prurido.

Prednisona. Intoxicação grave com hera venenosa é tratada com prednisona. Um esquema de tratamento com dose única é mostrado no Quadro 4-1. A prednisona, administrada em uma dose de 20 mg duas vezes ao dia por pelo menos 7 dias, é um esquema alternativo para a inflamação grave, generalizada. A diminuição gradual da dose após este curso de curta duração normalmente não é necessária. Os pacientes que podem ter problemas ao aderir a um programa de medicação podem ser tratados com acetonida de triancinolona (Kenalog®, Aristocort; suspensão 40 mg) administrado por via intramuscular. Os pacotes com dose de corticosteroide comercialmente disponível (p. ex., Medrol Dosepak®) devem ser evitados, pois fornecem uma quantidade inadequada de medicamento e podem causar recidiva da erupção cutânea e prurido após a melhora parcial dos sintomas durante os primeiros dias de tratamento (dermatite de rebote). Os pacientes que inicialmente não parecem exigir medicação podem piorar muito 1 ou 2 dias após uma consulta no consultório; eles devem ser alertados de que a prednisona está disponível se suas condições piorarem.

Quadro 4-1 **Prednisona para Dermatite Grave por Hera Venenosa (Adultos)**

Dia	Dosagem (mg/dia) Comprimidos de 10 mg, tomados como única dose toda manhã
1-4	60
5-6	50
7-8	40
9-10	30
11-12	20
13-14	10

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico é geralmente evidente. A erupção vesicular, frequentemente linear, intensa, é altamente típica. O teste cutâneo de contato não é realizado porque o risco



Figura 4-12 Dermatite por hera venenosa. A exposição à planta em formação intensa de bolhas.



Figura 4-13 Dermatite por hera venenosa. A intensidade da reação foi tão grande que ocorreu hemorragia nas bolhas.

de induzir reações alérgicas em indivíduos que ainda não foram sensibilizados é alto.

Alergia ao látex de borracha natural

A alergia ao látex de borracha natural (LBN) é um problema de saúde nacional. Grupos de maior risco incluem profissionais da área de saúde, trabalhadores da indústria de borracha e pessoas que foram submetidas a vários procedimentos cirúrgicos.

TIPOS DE REAÇÕES

Há três reações aos produtos de LBN: dermatite de contato irritativa, dermatite de contato alérgica e reação de hipersensibilidade do tipo imediato.

DERMATITE DE CONTATO IRRITATIVA. A dermatite de contato irritativa é uma reação eczematosa não imune causada pela umidade, calor e atrito sob as luvas. A gravidade da reação depende da duração da exposição, do grau de oclusão da pele e da temperatura da pele. Os sintomas incluem prurido, eritema e descamamento seguidos por placas espessas, placas crostosas. O uso de um forro de algodão sob as luvas de LBN pode ajudar.

DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA (ALERGIA TIPO IV). A alergia ao látex ocorre em até 10% dos enfermeiros que trabalham em centros cirúrgicos. A sensibilização mediada por células T da hipersensibilidade do tipo tardio (tipo IV) a aceleradores de vulcanização (p. ex., compostos de tiuranos, carbamatos, mercaptos) e antioxidantes (não as proteínas do látex) em luvas de látex causa uma dermatite de contato alérgica geralmente limitada aos locais de contato direto (p. ex., o dorso da mão) (Fig. 4-14). A alergia às luvas foi causada por tiuranos em 72% dos casos, carbamatos em 25% dos casos e compostos de mercapto em 3% dos casos. Uma vez sensibilizados, os desafios subsequentes do mesmo alergeno irão causar uma dermatite eczematosa (eritema, descamação, vesiculação). A alergia do tipo IV é responsável por cerca de 80% das alergias por borracha adquiridas no trabalho. O diagnóstico é feito pelo teste cutâneo de contato. A série de triagem padrão do teste (pág. 149) contém os produtos químicos encontrados em produtos de látex. O teste de contato com um pedaço fino de um produto de LBN (p. ex., luvas) pode ser útil, mas não em pacientes com suspeita de alergia do tipo I a LBN. A dermatite das mãos e a atopia são fatores de risco para alergia por LBN. Também ocorre alergia a outras formas de borracha (Figs. 4-15 e 4-16).

TRATAMENTO. Uma vez identificado o alérgeno pelo teste cutâneo, podem-se obter artigos de borracha alternativos que usam produtos químicos diferentes para a fabricação de borracha. Os pacientes que sofreram ou irão exigir vários procedimentos cirúrgicos devem receber tratamento em um ambiente hospitalar sem látex.

Os cirurgiões com sensibilidade à borracha podem usar luvas cirúrgicas hipoalergênicas de Elastyren® ou Tactylon®. Ao contrário do látex de borracha, estas luvas não são vulcanizadas e, portanto, não contêm óxidos de metais, enxofre, aceleradores ou mercaptobenzotiazólicos, sensibilizadores comumente encontrados em produtos de borracha. As luvas de vinil Allerderm®, para uso doméstico, podem ser usadas com um forro de algodão. Em geral, há disponibilidade de luvas de vinil hipoalergênicas para exames. O uso desnecessário "rotineiro" de luvas de látex deve ser desencorajado. Quando o seu uso é necessário, apenas luvas sem pó e com baixo teor de proteínas extraíveis devem ser usadas. Isto deve aplicar-se não só a todos os estabelecimentos de saúde, mas também a outros locais onde o uso de luvas é comum.

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IMEDIATO (ALERGIA DO TIPO I). Esta reação mediada pela imunoglobulina E (IgE) requer sensibilização prévia. A reexposição ao alergeno induz a liberação de histamina e outros mediadores. A exposição da pele provoca urticária de contato. A exposição ao látex no ar provoca rinite alérgica, conjuntivite, asma, anafilaxia e morte. Os pacientes alérgicos estão mais vulneráveis no ambiente hospitalar. A alergia ao látex pode se apresentar como anafilaxia mediada por IgE durante a cirurgia, enema opaco ou trabalho dentário. A anafilaxia intraoperatória e morte podem ocorrer como resultado da absorção de látex pela mucosa no momento da cirurgia ou procedimento devido à exposição às luvas de látex do cirurgião. A exposição da mucosa pode ocorrer de partículas de pó no ar, usado como lubrificante seco em luvas. O pó atua como transportador de proteínas do látex no ar. Estas partículas podem ser dispersas no momento da retirada das luvas e provoca a contaminação do aerossol, resultando em asma. Os pacientes com alergia a LBN do tipo I podem ter uma reação cruzada a determinados alimentos. Reações anafiláticas (à banana, abacate, tomate ou kiwi) ou irritação local quando se trabalha com esses alimentos têm sido relatadas.

DIAGNÓSTICO. Os pacientes com histórico de sintomas de uma exposição a borracha podem ser triados com teste com radioalergossolvente (RAST) para detecção de IgE específica do látex. Se o RAST for positivo, não se deve fazer nenhum outro teste. Caso negativo (RAST pode ter uma taxa de falso-negativo de mais de 30%), um teste "de uso" utilizando uma luva de látex em um ambiente supervisionado pode ser realizado, primeiro com um dedo, em seguida com toda a mão. Se ainda negativo, deve-se realizar um teste por puntura com proteína do látex eluída em solução. Podem ocorrer reações anafiláticas com o uso e com testes por puntura; portanto, deve haver equipamento de apoio à vida disponível. O teste por puntura e o imunoensaio devem ser conduzidos apenas por pessoas especialistas tanto nas técnicas como na interpretação. Os testes por puntura devem ser evitados em pacientes com história de anafilaxia ao látex.

TRATAMENTO. Alternativas como luvas sem látex devem ser fornecidas aos profissionais da área de saúde que têm reações do tipo I, e os outros profissionais de saúde que trabalham no local devem utilizar luvas com baixo teor de alérgeno ou sem pó.

As luvas de vinil podem furar e não fornecer uma barreira aceitável de exposição a sangue e líquidos corporais. O uso de duas luvas de vinil pode proporcionar maior proteção durante a

ALERGIA AO LÁTEX/BORRACHA



Figura 4-14 A alergia às luvas de látex deve ser suspeita em profissionais de saúde que se apresentam com eczema no dorso das mãos.



Figura 4-15 Borracha Spandex® em um sutiã causou essa reação.

Figura 4-16 Alergia ao elástico da cueca. Lavar a roupa com água sanitária pode tornar a borracha alergênica.



realização de exames da mucosa (p. ex., oral, retal, vaginal). As luvas de elastômero termoplástico são mais caras, mas proporcionam uma barreira tão eficaz quanto as luvas de LBN.

Alergia a sapatos

Todos os pacientes com dermatite nos pés que não respondem ao tratamento devem ser submetidos ao teste cutâneo de contato para excluir a alergia ao sapato. A alergia aos sapatos normalmente aparece como inflamação eczematosa subaguda com vermelhidão e descamamento sobre o dorso dos pés, particularmente os dedos dos pés (Figs. 4-17 e 4-18). Os espaços interdigitais são poupados, em contraste com a tinha de pé. A inflamação é geralmente bilateral, mas o envolvimento unilateral não exclui o diagnóstico de alergia. A pele grossa das plantas dos pés é mais resistente aos alérgenos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Infecções fúngicas, psoríase e dermatite atópica são causas comuns de inflamação dos pés. A alergia aos sapatos deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial da inflamação dos pés, principalmente em crianças. A dermatite da meia suada, uma reação irritativa em crianças causada pela transpiração excessiva, apresenta-se como ressecamento difuso com fissura dos dedos dos pés, espaços interdigitais e plantas (Fig. 3-45). Estas áreas irritadas podem tornar-se eczematosas e aparecem como dermatite de contato com o sapato.

DIAGNÓSTICO. O teste cutâneo de contato é necessário para confirmar o diagnóstico de alergia. A série padrão de testes cutâneos de contato pode ser utilizada para a triagem. Os especialistas em testes cutâneos de contato usam bandejas especiais para teste cutâneo de contato de sapatos. Pedaços do sapato que cobrem o local inflamado também devem ser usados para o teste de contato (Fig. 4-18).

1. Corte um pedaço quadrado de 2,5 cm do material do sapato e arredonde os cantos.
2. Separe as superfícies coladas e faça o teste de contato com todas as camadas.
3. Umedeça cada camada com água, aplique as amostras na parte externa superior do braço, cubra com fita adesiva e prossiga como descrito na seção sobre o teste cutâneo de contato.

A borracha (p. ex., mercaptobenzotiazol) é o alérgeno mais comum, seguida do cromato, resina de *p-tert*-butilfenol formaldeído e colofônio. O mercaptobenzotiazol é um componente de borracha de adesivos usado para cimentar as partes superiores do sapato, e o dicromato de potássio é um agente usado para transformar a pele de animal em couro. Estes produtos químicos são lixiviados pelo suor.

TRATAMENTO. Os pacientes com alergia ao sapato devem controlar a transpiração. As meias devem ser trocadas pelo menos uma vez por dia. Um pó absorvente como Z-Sorb® aplicado aos pés pode ser útil. Cloreto de alumínio hexa-hidratado em solução de 20% (Drysol®) aplicado na hora de dormir é um antiperspirante altamente eficaz. A maioria dos sapatos de vinil é substituta aceitável para pacientes sensíveis à borracha e ao cromo. A infla-



Figura 4-17 Dermatite de contato aos sapatos. Placas nitidamente definidas formadas sob o forro de um sapato impregnado com cimento de borracha.



Figura 4-18 Paciente da Figura 4-17 foi submetido a teste de contato com um pedaço do forro de sapato. Uma reação alérgica positiva 2+ ocorreu em um período de 48 horas.

mação das plantas dos pés pode ser evitada inserindo-se uma barreira, como as palmilhas de espuma Dr. Scholl® ou os redutores de odor da Johnson. Depois que a transpiração é controlada, pode ser possível aos pacientes sensibilizados usar tanto sapatos de couro como calçados que contenham cimento de borracha. Os pacientes que precisam de sapatos especiais antialérgicos devem ser encaminhados para clínicas especializadas em dermatite de contato em centros universitários.

Dermatite por metais

NÍQUEL

A sensibilização ao níquel é a principal causa de dermatite de contato alérgica em todo o mundo. As mulheres são acometidas com muito mais frequência do que os homens; os homens geralmente são sensibilizados em um ambiente industrial. O sintoma mais comum da alergia ao níquel é uma história de reação a joias ou a outro contato de metal com a pele. A alergia a outros metais encontrados em joias (p. ex., paládio, ouro) pode ser a causa da dermatite por joias. A perfuração da orelha e o uso de joias baratas são as causas mais comuns de sensibilização ao níquel. Locais anteriores de inflamação são mais reativos do que a pele normal à reexposição ao níquel.

BRINCOS. A perfuração da orelha ou de partes do corpo ou o uso de brincos de pressão levam o metal ao contato direto com a pele, um cenário ideal para a sensibilização ocorrer (Fig. 4-19). As orelhas devem ser perfuradas com instrumentos de aço inoxidável, e tarraxas de aço inoxidável ou plástico devem ser usadas até que ocorra epitelialização completa. Os chamados brincos hipoalergênicos podem tornar uma pessoa sensível a um metal. Alguns produtos de níquel que contêm aço inox podem causar dermatite de contato alérgica e outros não. Alguns brincos de ouro contêm e liberam níquel. Atualmente, há brincos inteiramente de plástico com frentes, pinos e parte de trás de náilon rígido.

OUTRAS FONTES DE NÍQUEL. A prevenção é a única forma de evitar a inflamação. Fontes de contato são colares, metal nas roupas (como botões e zíperes de jeans), tesouras, maçanetas, pulseiras de relógio, braceletes, fivelas de cintos (Fig. 4-20), chaves carregadas em bolsos, rolos para cabelos e curvadores de cílios, ganchos, botões e moedas (comuns em pessoas que trabalham como caixas de lojas).

As pessoas com sensibilidade ao níquel não apresentam maior risco de desenvolvimento de desconforto na cavidade oral quando usam aparelho ortodôntico intraoral. As modernas substituições de articulações do metal por plástico raramente causam sensibilização a metais compostos e são seguros para pacientes com sensibilidade ao níquel. O cimento ósseo acrílico nunca foi implicado como causa da dermatite, embora cirurgiões ortopédicos tenham se tornado sensíveis ao monômero metilmetacrilato usado no cimento. Os grampos cirúrgicos da pele não devem ser utilizados em pacientes com sensibilidade ao níquel. Cozinhar



Figura 4-19 Alergia ao níquel. Apresentação clássica.



Figura 4-20 Alergia ao níquel. Fivela de cinto que roça no abdome quando o paciente se inclina.

Quadro 4-2 **Dieta Sugerida para Indivíduos Sensíveis ao Níquel com Ponfólide**
Alimentos permitidos: todas as carnes, peixes (exceto o arenque), aves, ovos, leite, iogurte, manteiga, margarina, queijo, uma batata de tamanho médio por dia, pequenas quantidades dos seguintes: couve-flor, repolho, cenoura, alface, pepino, arroz branco, farinha (exceto grãos integrais), frutas frescas (exceto peras), geleia/compota, café, vinho, cerveja
Alimentos proibidos: alimentos enlatados, alimentos cozidos em utensílios niquelados, arenque, ostras, aspargo, feijões, cogumelos, cebolas, milho, espinafre, tomate, ervilhas, farinha de grão integral, peras frescas e cozidas, ruibarbo, chá, cacau e chocolate, fermento em pó
Os alimentos devem ser cozidos preferencialmente em utensílios de alumínio ou aço inoxidável ou em utensílios que dão um teste negativo para níquel com dimetilgloxima.

com panelas de aço inoxidável não fornece uma fonte de ingestão do níquel.

***SPOT TEST* COM DIMETILGLIOXIMA.** O *spot test* com dimetilglioxima para níquel envolve a adição de duas soluções a uma superfície metálica. Se a solução ficar rosa, o teste é positivo. Todos os pacientes sensíveis ao níquel devem ser instruídos sobre como usar o teste com dimetilglioxima. Isso lhes permite determinar que objetos metálicos devem evitar. Os *kits* para o teste estão disponíveis em www.delasco.com e como um *kit* de teste ALLEREST Ni® nos Estados Unidos e, internacionalmente, pela Chemotechnique, como o Nickel Spot Test®.

INGESTÃO ORAL DE NÍQUEL. O níquel é encontrado em alimentos e na água. Alguns pacientes sensíveis ao níquel, com eczema palmar, vesicular periódico (ponfolide) podem beneficiar-se de uma dieta com baixo teor de níquel (Quadro 4-2). Alguns casos das chamadas erupções endógenas semelhantes a ponfolide em pessoas sensíveis ao níquel podem ser o resultado do contato exógeno com objetos niquelados.

A ingestão oral de níquel em uma pessoa previamente sensibilizada por exposição de contato com o níquel pode provocar uma reação eczematosa, e os locais acometidos em geral correspondem àqueles envolvidos na dermatite de contato anterior.

Síndrome do Babuíno. O termo "síndrome do babuíno" ou *erupções medicamentosas intertriginosas* tem sido usado para descrever uma erupção eczematosa simétrica que envolve os cotovelos, axilas, pálpebras e os lados do pescoço, vermelha, acompanhada de lesões anogenitais de vermelho vivo. O termo deriva de lesões na pele que são comparadas com a região glútea vermelha do babuíno. Uma reação alérgica do tipo IV ao níquel administrado sistemicamente ou outros alérgenos provavelmente é subjacente a lesões deste tipo (Fig. 4-21).

PREVENÇÃO. Creme de ácido dietilenetriaminepentacético (quelante) evita a dermatite por níquel, cromo e cobre.

TESTE CUTÂNEO DE CONTATO (*PATCH TEST*). Uma história positiva de dermatite de contato alérgica, mas resultados negativos do teste de contato para o níquel não descartam alergia ao níquel. Existe uma variação individual na reatividade de níquel para o teste cutâneo de contato. Alguns pacientes têm uma reação negativa ao teste em uma ocasião e uma reação positiva ao teste em outro momento. Quanto mais curto o intervalo de tempo entre a exposição anterior e a re-exposição, mais forte a reação.

AMÁLGAMA DENTAL COM MERCÚRIO

O amálgama de mercúrio que os dentistas usam para preencher os dentes cariados não contém níquel. A alergia ao mercúrio é muito rara. O teste cutâneo de contato com mercúrio não é confiável e raramente é realizado. O ouro com liga de outro metal que não o mercúrio é usado para pacientes sensíveis ao mercúrio. O ouro, no entanto, também é uma causa possível de dermatite de contato alérgica.

CROMATOS

Os compostos trivalentes de cromo (insolúvel) e cromo hexavalente (solúvel) são sensibilizadores. O cromo trivalente é encontrado em luvas de couro e calçados. O cromo hexavalente é encontrado no cimento. O cromato é possivelmente o sensibilizador mais comum para os homens de países industrializados. As fontes são o cimento, os processos fotográficos, metal e corantes. O ci-



Figura 4-21 Ingestão de níquel em água potável causou uma reação medicamentosa intertriginosa chamada de síndrome do babuíno.

mento é a causa mais comum de alergia ao cromato e atua tanto como um irritante quanto como sensibilizador.

Dermatite e queimaduras por cimento

A maioria das pessoas que trabalham com cimento apresenta ressecamento da pele quando exposta pela primeira vez, mas a maioria parece adaptar-se. Queimaduras cutâneas profundas graves por alcalinos (pH 12) podem ocorrer na parte inferior das pernas de homens cuja pele está em contato direto com o cimento molhado. Os sintomas iniciais são ardência e eritema; há desenvolvimento de ulceração após 12 horas. As queimaduras mais graves ocorrem quando o cimento derrama sobre a parte superior da bota e é mantido próximo da pele (Figs. 4-22 e 4-23). Após queimaduras graves, podem ocorrer dor crônica e cicatrizes. Operários de indústrias com sensibilidade aos cromatos no cimento desenvolvem inflamação eczematosa no dorso das mãos e antebraços. A fonte de contato com frequência não é avaliada até que



Figura 4-22 Dermatite irritativa grave decorrente de contato com cimento fresco.

Figura 4-23 Ulceração profunda ocorreu após cimento ser derramado sobre a parte superior das botas. Isto exigiu meses de tratamento.



estes pacientes não respondam aos corticosteroides tópicos nem sistêmicos. Assim que o paciente é removido do contato com o cimento, a resposta ao tratamento é rápida.

Pacientes com úlceras nas pernas

Os pacientes com úlceras nas pernas, insuficiência venosa e edema na parte inferior da perna podem ter uma alteração da sensibilidade aos produtos químicos e são particularmente suscetíveis à dermatite de contato da parte inferior das pernas. Remédios tópicos contendo alcoóis de lanolina acetilados, lanolina, fragrância, parabenos e neomicina e bacitracina devem ser evitados (Fig. 4-24).

Alergias a cosméticos e fragrâncias

Os cosméticos são frequentemente suspeitos de causar reações alérgicas (Figs. 4-25 a 4-27). Conservantes, fragrâncias e emulsionantes estão implicados. O teste cutâneo de contato pode ser realizado com produtos suspeitos. A Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (www.ctfa.org) fornece informações sobre a formulação do produto e as características dos ingredientes de uma vasta gama de produtos.

O alérgeno cosmético mais comum é a fragrância. As fragrâncias são ubíquas e são usadas em uma ampla gama de produtos que não sejam cosméticos, como perfumes, aditivos para o banho, desodorantes e produtos para o lar. A alergia à mistura de fragrâncias foi encontrada em 11,7% dos pacientes que foram submetidos ao teste cutâneo de contato pela North American Contact Dermatitis Group. O teste com bálsamo do Peru detecta aproximadamente 50% dos pacientes com alergia à fragrância. Na maioria das vezes, quando os pacientes reagem à fragrância, a fonte de exposição é um produto para a pele ou cabelos com fragrância. Alguns dos chamados produtos "sem perfume" podem conter substâncias químicas de fragrância.

DIETA QUE EVITA BÁLSAMO DO PERU

A alergia a fragrância pode ser associada a dermatite de contato sistêmica a determinadas especiarias e alimentos ingeridos e pode ser responsável por alguns casos de estomatite, queilite, dermatite palmar generalizada ou resistente e dermatite plantar ou anogenital. As pessoas alérgicas ao bálsamo do Peru e/ou misto de fragrâncias beneficiam-se de uma dieta que evita bálsamos (Quadro 4-3 sobre os alimentos a serem evitados em caso de alergia ao bálsamo do Peru ou a mistura de fragrâncias). Os pacientes que mais podem se beneficiar de uma dieta com restrição de bálsamo incluem aqueles com (1) dermatite crônica com duração de pelo menos 1 ano, que persiste apesar do fato de evitar contatos cutâneos com alérgenos conhecidos, (2) dermatite que envolve simetricamente as mãos e/ou pés, região anogenital e/ou dobras da pele, e (3) teste cutâneo de contato positivo para bálsamo do Peru e/ou mistura de fragrâncias. Coloque esses pacientes em uma dieta de restrição de bálsamos por pelo menos 4 semanas; se a dermatite melhorar significativamente, recomenda-se a adesão de longo prazo. Posteriormente, um alimento (p. ex., tomate) pode ser reintroduzido na dieta em um período de algumas semanas para determinar se esta substância em particular exacerbou a dermatite.



Figura 4-24 Pacientes rotineiramente aplicam pomada de neomicina para úlceras na perna. Uma dermatite de contato alérgica ocorreu subitamente. O paciente já havia utilizado a neomicina durante anos sem quaisquer efeitos nocivos.

Quadro 4-3 **Dieta de Bálsamo do Peru (Alimentos a Serem Evitados) para Pacientes Selecionados com Alergia ao Bálsamo do Peru ou Mistura de Fragrâncias**

- Produtos que contêm frutas cítricas* (laranja, limão, toranja, laranjas azedas, tangerinas), por exemplo, geleias, sucos e produtos de padaria
- Os agentes aromatizantes, tais como aqueles encontrados no pão de Viena e em outros produtos de padaria, balas e gomas de mascar
- Especiarias* como canela, cravo, baunilha, curry, pimenta da Jamaica, anis e gengibre
- Condimentos picantes, tais como ketchup, molho de pimenta, molho barbecue, molho chutney e patê de fígado
- Picles e legumes em conserva
- Vinho, cerveja, gim e vermute
- Chá e tabaco aromatizado e com sabor, como os derivados de tabaco
- Chocolate*
- Alguns medicamentos para tosse e pastilhas
- Sorvetes
- Refrigerantes de cola e outros temperados como Dr. Pepper
- Chilli (pimenta, pimentão picante, molho de tomate condimentado com pimentão picante);* pizza, pratos italianos e mexicanos com molhos vermelhos
- Tomates* e produtos que contenham tomate

*Alimentos mais comumente citados como causas de surtos de dermatite.

ALERGIAS A COSMÉTICOS E FRAGRÂNCIAS



Figura 4-25 Esteticista com eritema difuso da face. O teste de contato mostrou uma reação positiva (Fig. 4-30).



Figura 4-26 Esta paciente comprou muitos produtos diferentes em uma tentativa de encontrar algo que pudesse tolerar. A alergia à fragrância foi posteriormente comprovada por teste de contato. Cosméticos sem perfume não causaram inflamação.



Figura 4-27 Dermatite alérgica de contato ocorreu após aplicação de loção pós-barba.

GLICOCORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Os medicamentos utilizados para tratar eczema podem ser a causa. Podem ocorrer reações alérgicas a glicocorticosteroides, e é necessário um teste cutâneo de contato para comprovar o diagnóstico. Os pacientes podem apresentar reação cruzada a várias preparações de corticosteroides (Cap. 2). O uso de 3 ou 4 alérgenos de corticosteroides para triagem detecta entre 68% e 74% das alergias a corticosteroides. A realização de teste com uma série extensa de corticosteroides é adequada quando se sugere presença de alergia a corticosteroide. *PMID: 17239989*

DIAGNÓSTICO DE DERMATITE DE CONTATO

Determinar os alérgenos responsáveis pela dermatite de contato alérgica exige uma história clínica, exame físico e, em alguns casos, teste cutâneo de contato (Fig. 4-28). Os pontos históricos de interesse são a data de início, a relação com o trabalho (p. ex., melhora nos fins de semana ou nas férias) e os tipos de produtos utilizados nos cuidados com a pele. O número de diferentes cremes, loções, cosméticos e medicamentos tópicos que os pacientes podem acumular é surpreendente, e um questionamento persistente pode, posteriormente, revelar o antígeno responsável.

O teste cutâneo de contato não deve ser tentado até que o paciente tenha tido tempo para refletir sobre as questões levantadas pelo médico. Em muitos casos, basta evitar o material agressor suspeito.

Teste cutâneo de contato (*patch test*)

O teste cutâneo de contato é indicado para casos em que a inflamação persiste apesar de se evitar o agente agressor e do tratamento tópico adequado. O teste cutâneo de contato não é útil como exame diagnóstico para dermatite de contato irritativa, porque a dermatite irritativa é uma reação inflamatória não imunologicamente mediada. Nem todas as reações positivas do teste cutâneo de contato são relevantes para o estado do paciente, e é essencial que a relevância de reações positivas seja determinada.

AVALIAÇÃO DA DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA



Figura 4-28

TESTE CUTÂNEO DE CONTATO ABERTO. O alérgeno suspeito é aplicado sobre a pele da parte superior do braço e sem curativo. A aplicação é repetida duas vezes por dia durante 2 dias e conforme descrito na seção a seguir.

TESTE DO USO. O creme ou cosmético suspeito é utilizado em um local distante da erupção original. As áreas adequadas para o teste são a parte externa do braço ou a pele da fossa antecubital. O material é aplicado duas vezes ao dia por pelo menos 7 dias. O teste é interrompido caso ocorra uma reação.

TESTE CUTÂNEO DE CONTATO FECHADO. O material é aplicado sobre a pele e coberto com uma bandagem adesiva. O curativo adesivo é removido em 48 horas para a interpretação inicial (Figs. 4-29 e 4-30).

Objetos sólidos, como sapato de couro, madeira ou materiais de borracha ou materiais não irritantes, como hidratantes para a pele, medicamentos tópicos ou cosméticos, estão bem adaptados a esta técnica.

Somente o material leve deve ser aplicado diretamente na superfície da pele. Solventes industriais cáusticos devem ser diluídos. O teste de contato com uma elevada concentração de material cáustico pode levar à necrose da pele. O petrolato geralmente é o veículo mais apropriado para a dispersão dos materiais de teste. A concentração necessária para obter uma resposta varia de acordo com cada produto químico, e concentrações adequadas para o teste podem ser encontradas nos livros didáticos padrão que tratam de dermatite de contato. Se ocorrer prurido intenso, os

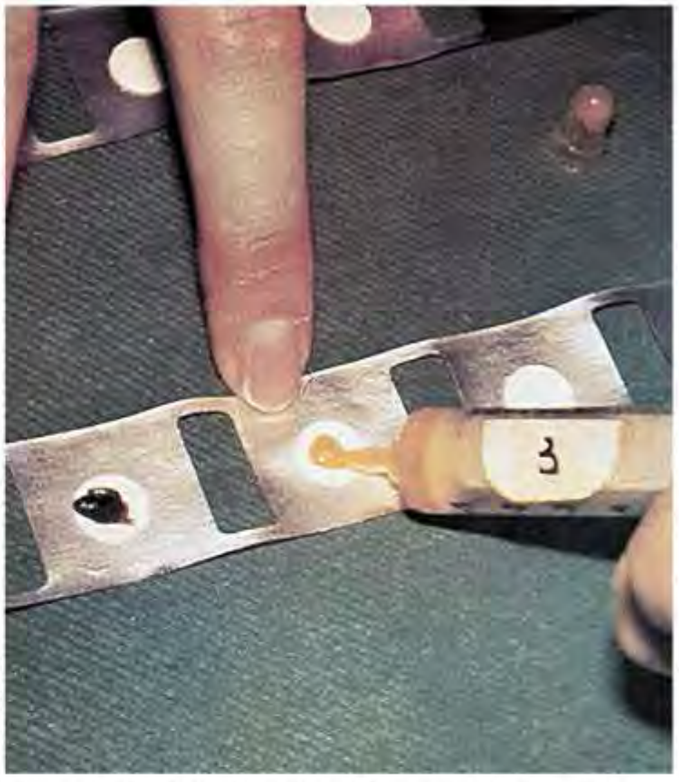


Figura 4-29 Teste de contato. Alérgenos isolados são testados em tiras obtidas de empresas que vendem alérgenos isolados em seringas.



Figura 4-30 O paciente da Figura 4-25 foi submetido a teste de contato com várias preparações utilizadas no trabalho. Ocorreram muitas reações positivas de intensidades variadas.

adesivos devem ser retirados dos locais de teste. Um teste de contato negativo com esta técnica direta não exclui o diagnóstico de alergia. A concentração do material testado pode ser muito fraca para provocar uma resposta, ou um componente de um medicamento tópico (p. ex., os corticosteroides tópicos) pode suprimir a reação alérgica induzida por outro componente do mesmo creme.

Se esta técnica falha ou se a apresentação clínica é de dermatite de contato alérgica, mas uma fonte não pode ser descoberta pela anamnese e exame físico, então o teste de contato com a série de teste de contato padrão deve ser considerado.

ALÉRGENOS DO TESTE DE CONTATO

O teste com grupos de alérgenos geralmente é realizado por médicos que veem dermatite de contato com frequência e têm experiência com os problemas envolvidos ao se determinar de maneira precisa a importância dos resultados dos testes. Um grupo de substâncias químicas que são comprovadamente causas frequentes ou importantes da dermatite de contato alérgica foi montado em séries de testes de contato padrão. O teste T.R.U.E. (ou seja, teste epicutâneo de uso rápido de camada fina) é um teste de contato pronto para uso para o diagnóstico da dermatite de contato alérgica. Contém 29 alérgenos e misturas de alérgeno responsáveis por até 80% das dermatites de contato alérgicas (Tabela 4-4). Os especialistas em testes de contato (geralmente baseados em centros médicos de universidades) usam mais alérgenos além daqueles disponíveis nesta série padrão. Estes alérgenos adicionais estão disponíveis de fontes fora dos Estados Unidos. As reações positivas à mistura de fragrâncias, bálsamo do Peru e aditivos de borracha tiurano e misturas carba podem ser perdidas se o teste T.R.U.E. for usado isoladamente. Os alérgenos do teste de contato fitoterápico TROLABÒ na Europa são distribuídos no Canadá e em muitos outros países. Pesquise TROLAB na internet para obter mais detalhes. Eles têm um grande número de alérgenos diferentes disponíveis.

TÉCNICA DO TESTE T.R.U.E. Cada um dos três painéis de teste T.R.U.E. emprega alérgenos padronizados ou misturas de alérgenos fixados em camadas de gel finas, desidratadas anexadas a um forro impermeável. A umidade da pele após a aplicação faz com que o gel seja reidratado e libere pequenas quantidades de alérgeno na pele do paciente. Após 48 horas, o teste T.R.U.E. é removido; as reações são então interpretadas em algum momento entre 4 e 7 dias após a aplicação dos *patches* (Figs. 4-31 e 4-32). A segunda leitura é importante para os pacientes idosos, que desenvolvem uma reação alérgica mais lenta do que pacientes mais jovens. Mais da metade das reações à neomicina não são evidentes até 96 horas após a aplicação do teste de contato.

Inúmeros alérgenos importantes não estão incluídos no teste T.R.U.E. Considere encaminhar para especialistas em dermatite de contato em departamentos de dermatologia de centros universitários para realização de mais testes de contato caso o teste T.R.U.E. não forneça informações relevantes.

TESTE T.R.U.E.



Figura 4-31 Há três painéis de teste T.R.U.E. Os pacotes individuais são abertos e aplicados nas costas.



Figura 4-32 Os três painéis são aplicados nas costas e removidos 48 horas depois.

Tabela 4-4 Teste Cutâneo de Contato Teste T.R.U.E de 29 Alérgenos

Componente	Ocorrência	Frequência da reação (%)*
1. Sulfato de níquel	Joias, metal e objetos banhados de metal	14,2
2. Alcoóis de lanolina acetilados	Cosméticos e medicamentos tópicos	3,3
3. Sulfato de neomicina	Antibióticos tópicos	13,1
4. Dicromato de potássio	Óleos de corte, tintas antiferrugem	2,8
5. Mistura de anestésicos (*caine mix*)	Anestésicos tópicos	2,0
6. Mistura de fragrâncias	Fragrâncias, higiene pessoal, produtos domésticos com perfume, aromatizantes	11,7
7. Colofônio	Cosméticos, adesivos, produtos industriais	2,0
8. Mistura de parabenos	Conservante em formulações tópicas, preparações industriais	1,7
9. Controle negativo		
10. Bálsamo do Peru	Fragrâncias, aromatizantes, cosméticos	11,8
11. Diidrocloreto de etilenediamina	Medicamentos tópicos, colírios, solventes industriais, agentes anticorrosivos	2,6
12. Dicloreto de cobalto	Objetos banhados com metal, tintas, cimento, metal	9,0
13. Resina de *p-tert*-butilfenol formaldeído	Colas impermeáveis, couro, matérias de construção, papel, tecidos	1,8
14. Resina epóxi	Adesivos com duas partes, revestimentos de superfícies, tintas	1,9
15. Carba mix	Produtos de borracha, colas para couro, pesticidas, vinil	7,3
16. Mistura de borracha negra	Todos os produtos de borracha negra, algumas tinturas de cabelo	7,3
17. Cl^{+},Me^{-}-Isotiazolinona	Cosméticos e produtos para cuidados da pele, medicamentos tópicos, produtos para limpeza doméstica	2,9
18. Quaternium-15	Conservantes em cosméticos e produtos de cuidados da pele, ceras e produtos de limpeza domésticos e produtos industriais	9,0
19. Mercaptobenzotiazol	Produtos de borracha, adesivos, produtos industriais	1,8
20. *p*-fenilenediamina (PPD)	Tecidos tingidos, cosméticos, tinturas de cabelo, tinta para impressão, revelador para fotos	6,0
21. Formaldeído	Plásticos, resinas sintéticas, colas, tecidos, material de construção	9,3
22. Mistura de mercapto	Produtos de borracha, colas para couro e plásticos, produtos industriais	1,8
23. Timerosal	Conservante em soluções de lentes de contato, cosméticos, gotas para nariz e ouvido, fármacos injetáveis	10,9
24. Mistura de tiurano	Produtos de borracha, adesivos, pesticidas, fármacos	6,9
25. Ureia diazolidinil	Produtos para cuidados pessoais, higiene e cuidados dos cabelos; cosméticos; agentes de limpeza; sabonetes líquidos; xampus de animais domésticos	-
26. Ureia imidazolidinil	Produtos para cuidados pessoais, higiene e cuidados dos cabelos, cosméticos; agentes de limpeza; sabonetes líquidos, hidratantes	-
27. Budesonida	Agentes anti-inflamatórios; cremes, loções, pomadas e pós; gotas para ouvidos, nariz e olhos; fármacos para inalação, comprimidos e injetáveis; suspensão retal (tratamento de colite)	-
28. Tixocortol-21-pivalato	Agentes anti-inflamatórios/isentos e não isentos de prescrição; suspensões nasais para rinite; pastilhas para faringite; suspensão retal para colite ulcerativa	-
29. Quinolinemix	Ataduras adesivas; preparações isentas ou não isentas de prescrição como: antibióticos tópicos e cremes antifúngicos, loções, pomadas; alimento para animais; creme bacteriostático e fungistático (p. ex., creme sterosan)	-

*Estes resultados foram obtidos com outros sistemas de teste cutâneo de contato usado pelo North American Patch Test Group.

Manual de referência e folhetos com alérgenos a serem evitados estão disponíveis online em www.truetest.com. De North American Contact Dermatitis Group Patch test results, 1996-1998 e 2001-2001 study period, *Dermatitis* 15(4):176-183, 2004. PMID: 15842061

GRADUAÇÃO DO TESTE DE CONTATO



Figura 4-33 Reação do teste de contato positiva 1+ com eritema.



Figura 4-34 Reação do teste de contato positiva 2+ com eritema e vesículas.



Figura 4-35 Reação do teste de contato positiva 3+ com vesículas e bolhas.



Figura 4-36 Esta é uma reação pustulosa irritativa. Isso pode acontecer com alérgenos como o níquel. Este não é um teste positivo para alergia.

LEITURA E INTERPRETAÇÃO DO TESTE CUTÂNEO DE CONTATO

As reações do teste são classificadas a cada leitura da seguinte maneira:

+ = Reação positiva fraca (não vesicular): eritema, infiltração e, possivelmente, pápulas (Fig. 4-33)
+ + = Reação positiva forte (edematosa ou vesicular) (Fig. 4-34)
+++ = Reação extremamente positiva (disseminação, bolhosa, ulcerosa) (Fig. 4-35)
– = Reação negativa
RI = Reações irritativas de diferentes tipos (Fig. 4-36)
NT = Não testado
Reação duvidosa (eritema macular apenas)

REAÇÕES ALÉRGICAS *VERSUS* IRRITATIVAS

É importante determinar se a resposta do teste é causada por alergia ou por uma reação inespecífica irritativa. Reações alérgicas fortes são vesiculares e podem espalhar-se para além do local do teste. Reações irritativas fortes apresentam um eritema profundo, semelhante a uma queimadura. Não existe um método morfológico para distinguir um teste cutâneo de contato irritativo fraco de um teste de alergia fraco. Antígenos comercialmente preparados são formulados para minimizar as reações irritativas. As respostas do teste irritativo são causadas por hiperirritabilidade da pele ou pela aplicação de uma concentração irritante de uma substância de teste. A irritação é evitada através da aplicação de testes somente na pele normal que não tenha sido lavada ou limpa com álcool.

QUANDO NÃO REALIZAR O TESTE CUTÂNEO DE CONTATO

Evite o teste na presença de um surto de dermatite ativa que abrange mais de 25% da superfície corporal. Nestas condições, frequentemente ocorre "reação furiosa de volta" com vários testes falso-positivos. Adie o teste até 1 ou 2 semanas após os tratamentos conhecidos por interferir nas reações de hipersensibilidade do tipo tardio, como os corticosteroides sistêmicos, imunossupressores (p. ex., ciclofosfamida, azatioprina) e fototerapia com ultravioleta B ou psoraleno mais ultravioleta A (PUVA).

CORTICOSTEROIDES E TESTE CUTÂNEO DE CONTATO. Os corticosteroides como a prednisona em doses de 15 mg/dia ou equivalente podem inibir reações do teste cutâneo de contato. Se um paciente foi tratado com corticosteroide sistêmico, o teste de contato deve ser atrasado por pelo menos 2 semanas. A aplicação prévia de corticosteroide tópico do grupo V acetonida de triancinolona na pele não influenciam fortemente as reações do teste de contato. Se corticosteroides tópicos estiverem sendo utilizados nas costas, o teste cutâneo deve ser adiado por três dias. A dermatite alérgica de contato a corticosteroides tópicos é possível (Cap. 2).



Figura 4-37 Síndrome da pele excitada. Vários testes tornaram-se positivos, e as reações graves estimularam inflamação sobre todas as costas.

SÍNDROME DA PELE EXCITADA (DORSO ZANGADO). "Eczema cria eczema." A síndrome da pele excitada é a principal causa de reações falso-positivas dos testes de contato. Reações positivas ao teste de contato concomitantes, únicas ou múltiplas, podem produzir um estado de hiperreatividade da pele em que outros locais do teste de contato, particularmente aqueles com irritação mínima, podem tornar-se reativos. Os pacientes que têm múltiplas reações fortes ao teste devem ser testados novamente em uma data posterior com um antígeno de cada vez (Fig. 4-37). A repetição do teste pode mostrar que alguns dos testes iniciais foram falso- positivos. A síndrome da pele excitada também pode ser causada até mesmo por dermatite mínima em outro local.

RELEVÂNCIA DOS RESULTADOS DO TESTE E TRATAMENTO. Inúmeras possíveis conclusões podem ser tiradas a partir dos resultados do teste:

- O alérgeno que desencadeia o resultado positivo é diretamente responsável pela dermatite do paciente.
- Um material quimicamente relacionado ou com reação cruzada é responsável pela dermatite do paciente.
- O paciente não teve contato recente com o alérgeno indicado e, embora o paciente seja alérgico a essa substância química específica, não é relevante para a presente condição.
- O teste é negativo, mas seria positivo se uma concentração suficiente do produto químico fosse utilizada no teste.
- O teste positivo é uma reação irritativa e é irrelevante.

Os resultados do teste de contato do North American Contact Dermatitis Group (NACDG), período do estudo de 2001 a 2002, determinaram que os 10 maiores alérgenos permaneceram os mesmos que aqueles durante o período de estudo de 1999 a 2000: sulfato de níquel (16,7%), neomicina (11,6%), *Myroxilon pereirae* (bálsamo do Peru) (11,6%), mistura de fragrâncias (10,4%), timerosal (10,2%), tiossulfato sódico de ouro (10,2%), quaternium-15 (9,3%), formaldeído (8,4%), bacitracina (7,9%) e cloreto de cobalto (7,4%). Dos 4.913 pacientes testados, 69% tinham pelo menos uma reação alérgica positiva ao teste de contato. Do total de pacientes, 15,8% tinham dermatite relacionada à ocupação, 15,4% foram determinados com dermatite de contato irritativa, e 11,1% dos 15,4% tiveram uma reação relevante a um irritante ocupacional. Do total de pacientes analisados, 16,7% tiveram uma reação a um alérgeno que não estava na série-padrão do NACDG® e 5,5% tiveram uma reação pertinente a um alérgeno ocupacional que não estava na série-padrão. *PMID: 15842061*

FONTES DE ALÉRGENO DE CONTATO E ALTERNATIVAS

Revise onde o alérgeno é encontrado (incluindo alimentos) e discuta substituições seguras com o paciente. Identifique substâncias potenciais de reação cruzada. Visite www.truetest.com.

TESTES NEGATIVOS. Há inúmeras possibilidades para um teste negativo: o eczema pode ser não alérgico, o produto químico responsável pode não ter sido testado ou o resultado pode ser falso-negativo. Além disso, uma segunda leitura dos locais de teste após a inspeção inicial em 48 horas pode não ter sido feita. Testes falso-negativos podem ocorrer quando a concentração dos alérgenos do teste é muito baixa para provocar uma reação. É necessário realizar um teste de contato para fotossensibilidade quando o alergeno requer fotoativação, como na dermatite de contato fotoalérgica causada pelo protetor solar de oxibenzona.

Capítulo 5

Dermatite Atópica

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Patogênese e imunologia**
- **Aspectos clínicos**
  - Fase infantil (do nascimento aos 2 anos)
  - Fase pré-puberal (2 até 12 anos)
  - Fase adulta (12 anos - adultos)
- **Características associadas**
  - Xerose
  - Ictiose vulgar
  - Queratose pilar
  - Hiperlinearidade palmar
  - Pitiríase alba
  - Prega infraorbital – linha de Dennie-Morgan
  - Catarata
- **Fatores desencadeantes**
  - Mudança de temperatura e sudorese
  - Diminuição da umidade
  - Banhos excessivos
  - Contato com substâncias irritantes
  - Alergia de contato
  - Aeroalérgenos
  - Agentes microbianos
  - Alimentos
  - Estresse emocional
- **Tratamento da dermatite atópica**
  - Pele seca
  - Inflamação e infecção
  - Crianças
  - Pré-púberes e adultos
  - Alcatrão
  - Internação para casos extremamente resistentes
  - Hidratação
  - Sedação e anti-histamínicos
  - Fototerapia
  - Dieta de restrição e aleitamento

O termo *atopia* foi introduzido há anos para designar um grupo de pacientes que tinham história pessoal ou familiar de uma ou mais das seguintes doenças: febre do feno (rinite alérgica), asma, xerose e eczema.

A dermatite atópica (DA) é uma doença eczematosa crônica e pruriginosa que quase sempre começa na infância e segue um curso de remissões e recidivas que pode continuar ao longo da vida. Ela ocorre pelo resultado da inter-relação complexa de fatores ambientais, imunológicos, genéticos e farmacológicos. Esta doença pode ser agravada por infecções, estresse psicológico, mudanças sazonais/climáticas, irritantes e alérgenos. A doença geralmente melhora com a idade, mas pacientes carregam ao longo da vida uma sensibilidade cutânea irritante, e esta atopia predispõe a doenças ocupacionais de pele.

As características da doença variam com a idade. Lactentes têm eczema facial e corporal localizado ou generalizado. Adolescentes e adultos têm eczema nas áreas de flexão e nas mãos. O padrão de herança é desconhecido, mas os dados disponíveis sugerem que é poligênica.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS. Não existem sinais cutâneos específicos, particularidades histológicas, nem resultados laboratoriais característicos de dermatite atópica. Há uma variedade de características que indicam que o paciente tem dermatite atópica (Quadro 5-1). O diagnóstico é feito quando o paciente tem três ou mais das características maiores e três ou mais das menores. Cada paciente é diferente, com uma combinação exclusiva de critérios maiores e menores.

PREVALÊNCIA. A prevalência da dermatite atópica quase triplicou em países industrializados durante as últimas 3 décadas. A prevalência é mais baixa em zonas rurais em comparação com as zonas urbanas. Aproximadamente 15% a 30% das crianças e 2% a 10% dos adultos são afetados. Cerca de 45% dos casos de dermatite atópica começam nos primeiros 6 meses de vida, 60% durante o primeiro ano e 85% antes dos 5 anos de idade. Até 70% das crianças têm remissão do quadro antes da adolescência. A dermatite atópica pode surgir em adultos. Fatores genéticos não são suficientes para explicar as mudanças rápidas na prevalência. Mudanças no estilo de vida e fatores ambientais, bem como maior reconhecimento da doença pelos médicos e familiares, são fatores que contribuem para as mudanças rápidas da prevalência. Alguns eventos na infância podem ser de importância (p. ex., infecções precoces, exposição prematura do alérgeno e dieta precoce).

GENÉTICA. A taxa de concordância de dermatite atópica é mais elevada entre os gêmeos monozigóticos (77%) do que entre os gêmeos dizigóticos (15%). Asma alérgica ou rinite alérgica em um dos pais é um fator de menor importância no desenvolvimento da dermatite atópica nos filhos.

Quadro 5-1 **Critérios para Diagnóstico de Dermatite Atópica**

Critérios Maiores (Deve Ter Três ou Mais)
Prurido
Morfologia e distribuição típicas
Liquenificação nas flexuras em adultos
Envolvimento facial e extensores de lactentes e crianças
Dermatite — cronicamente ou cronicamente remitente
História pessoal ou familiar de atopia — asma, rinite alérgica, dermatite atópica
Características Menores (Deve Ter Três ou Mais)
Catarata (subcapsular anterior)
Queilite
Conjuntivite — recorrentes
Eczema — acentuação perifoliculares
Eritema facial palidez/facial
Intolerância alimentar
Dermatite nas mãos — não alérgica, irritativa
Ictiose
IgE — elevados
Reatividade cutânea imediata (tipo I)
Infecções (cutâneas) — *Staphylococcus aureus*, herpes simples
Dobra infraorbital (linhas de Dennie-Morgan)
Prurido quando ocorre transpiração
Queratocone
Queratose pilar
Dermatite no mamilo
Escurecimento orbital
Hiperlinearidade palmar
Pitiríase alba
Dermografismo branco
Intolerância a lã
Xerose

Dados de Roth HL: Int J Dermatol 26:139, 1987 *PMID: 3553045*; Hanifin JM, Rajka G:acta Derm Venereol (Stockh) 92 (suppl): 44, 1980; e Hanifin JM, Lobitz WC Jr: Arch Dermatol 113:663, 1977.

CURSO DA DOENÇA E PROGNÓSTICO

Fatores associados a uma baixa frequência de cura e maior gravidade da dermatite persistente ou recorrente são listados em ordem de importância relativa no Quadro 5-2. Mais de 50% das crianças com DA generalizada desenvolvem asma e rinite alérgica por volta dos 13 anos. A dermatite melhora na maioria das crianças.

Setenta por cento dos pacientes atópicos têm uma história familiar de uma ou mais das principais características atópicas: asma, rinite ou dermatite eczematosa.

CONCEITOS EQUIVOCADOS. Existem dois equívocos comuns sobre a DA. A primeira é que é um transtorno emocional. É verdade que os pacientes com inflamação que dura por meses ou anos parecem ser irritadiços, mas esta é uma resposta normal para uma doença frustrante. O segundo equívoco é que a atopia cutânea é precipitada por uma reação alérgica. Indivíduos atópicos frequentemente têm alergias respiratórias e, quando fazem o teste de punctura, são informados de que são alérgicos a "tudo". Pacientes atópicos podem reagir com uma pápula quando picados com uma agulha durante o teste cutâneo, mas isso é uma característica da pele atópica e não é necessariamente uma manifestação da alergia. Todas as provas até agora mostram que a maioria dos casos de DA é precipitada pelo estresse ambiental em peles geneticamente comprometidas, e não pela interação com alérgenos.

Quadro 5-2 **Dermatite Atópica: Fatores de Prognóstico Desfavoráveis***

Pele seca ou prurido persistente na vida adulta
Dermatite generalizada na infância
Rinite alérgica associada
História familiar de dermatite atópica
Asma brônquica associada
Início precoce
Sexo feminino

*Em ordem de importância relativa.
Dados de de Rystedt I: *Acta Derm Venereol (Stockh)* 65:206, 1985 *PMID: 2411075*

PATOGÊNESE E IMUNOLOGIA

IgE ELEVADA E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA. O papel da imunoglobulina E (IgE) na DA é desconhecido. O nível de IgE sérico está elevado em muitos pacientes com DA, mas 20% dos pacientes com DA têm níveis séricos normais de IgE e nenhuma reatividade alérgica. Os níveis de IgE não correspondem necessariamente com a atividade da doença; desta forma, níveis séricos elevados de IgE só podem ser considerados evidências de suporte para a doença. IgE total é significativamente maior em crianças com doenças respiratórias atópicas coexistentes em todas as faixas etárias. A maioria das pessoas com DA tem uma história pessoal ou familiar de rinite alérgica ou asma e aumento de anticorpos IgE contra antígenos aéreos ou antígenos proteicos ingeridos.

EOSINOFILIA SANGUÍNEA. Eosinófilos podem ser uma das principais células efetoras na DA. O número de eosinófilos sanguíneos correlaciona, grosseiramente, com a gravidade da doença, embora muitos pacientes com doença grave mostrem contagens de eosinófilos normais no sangue periférico. Os doentes com número de eosinófilos normais são principalmente aqueles com dermatite atópica isolada; pacientes com dermatite atópica grave e alergias respiratórias concomitantes comumente têm eosinófilos aumentados no sangue periférico. Não há nenhum acúmulo de eosinófilos nos tecidos; no entanto, degranulação de eosinófilos na derme promove uma grande liberação da principal proteína básica que pode induzir a liberação de histamina dos basófilos e mastócitos e estimular o prurido, irritação e liquenificação.

IMUNIDADE CELULAR MEDIADA REDUZIDA. Vários fatores sugerem que os pacientes com DA têm imunidade celular mediada desordenada. Os pacientes podem desenvolver infecção cutânea difusa grave pelo vírus herpes simples (eczema herpético) durante o período de atividade da dermatite ou não. As mães com herpes labial ativa devem evitar contato direto de sua lesão com a pele de seus filhos, e beijá-los, especialmente se a criança tem dermatite. A incidência da dermatite de contato alérgica (p. ex., sensibilidade reduzida à planta hera) pode ser inferior ao normal em pacientes atópicos; no entanto, alguns estudos mostram taxas iguais de sensibilização. A imunidade humoral parece ser normal.

AEROALÉRGENOS. Aeroalérgenos podem desempenhar um papel importante na causa das lesões eczematosas. As taxas de reações ao *patch testing* (teste de contato) são as seguintes: poeira domiciliar, 70%; ácaros, 70%; baratas, 63%; fungos mix, 50%; e gramíneas mix, 43%. Pacientes com DA frequentemente mostram reações positivas intradérmicas e por escoriação a um grande número de antígenos; evitar esses antígenos raramente melhora a dermatite.

ASPECTOS CLÍNICOS

CRITÉRIOS MAIORES E MENORES DE DIAGNÓSTICO. O Quadro 5-1 (critérios para o diagnóstico de DA) lista os critérios maiores e menores para o diagnóstico de dermatite atópica e atopia. Cada paciente tem seu próprio conjunto exclusivo de características, e não há nenhum marcador clínico ou laboratorial preciso para esta doença genética.

PRURIDO, A LESÃO PRIMÁRIA "Não é a erupção que está coçando, mas a coceira é que é eruptiva." Dermatite atópica começa com prurido. Uma pele anormalmente seca e um limite de tolerância menor para coceira são importantes critérios para a DA. É a escoriação que cria a maioria dos padrões característicos da doença. A maioria dos pacientes com DA faz um grande esforço para controlar seu ato de coçar, mas durante o sono o controle consciente é perdido; embaixo de cobertores quentes, os pacientes se arranham e uma erupção surge. O ciclo de coceira-arranhão está estabelecido, e o esforço consciente já não é suficiente para controlar o prurido característico. O ato de coçar se torna habitual, e a doença progride. A pele atópica está associada a um limiar baixo na capacidade de resposta às substâncias irritantes.

PADRÕES DE INFLAMAÇÃO. Vários padrões e tipos de lesões podem ser produzidos pela exposição a estímulos externos ou ser precipitados pela coceira. A inflamação aguda começa com pápulas eritematosas e eritema. Estas são associadas a escoriações, erosões e exsudato seroso. A dermatite subaguda está associada a pápulas eritematosas, escoriadas e descamativas. A dermatite crônica é o resultado do ato de coçar por um longo período, resultando em espessamento da pele, acentuação das marcações cutâneas (liquenificação) e pápulas fibrosas. A inflamação melhora lentamente, deixando a pele seca e escamosa, condição chamada xerose. Não há nenhuma lesão única primária na DA. Todos os três tipos de reações podem coexistir no mesmo indivíduo. Estes tipos de lesões são: dermatite eczematosa com eritema e descamação (Fig. 5-1), pápulas (Fig. 5-2) e liquenificação (Fig. 5-3). Liquenificação representa um espessamento da epiderme. É uma lesão muito característica, com as linhas da pele normal acentuadas, semelhante a uma "tábua de lavar". Essas respostas são modificadas pela escoriação e infecção.

Embora as manifestações cutâneas da diátese atópica sejam variadas, elas têm padrões para determinada idade, característicos. O conhecimento desses padrões é útil; muitos pacientes, no entanto, têm um padrão atípico. A DA pode desaparecer após um período indefinido ou pode evoluir desde a infância à idade adulta com pouca ou nenhuma remitência; em 58% dos lactentes com DA, foi encontrada inflamação persistente 15 a 17 anos mais tarde. A DA arbitrariamente está dividida em três fases.

DERMATITE ATÓPICA — PADRÕES DE INFLAMAÇÃO



Figura 5-1 Dermatite eczematosa com eritema e descamação na fossa poplítea.



Figura 5-2 Lesões papulares são comuns nas fossas antecubitais e poplíteas. Pápulas tornam-se confluentes e formam placas.



Figura 5-3 Liquenificação com acentuação das linhas da pele normal. Essa placa liquenificada é cercada por pápulas.

Fase infantil (do nascimento aos 2 anos)

Bebês raramente nascem com eczema atópico, mas eles normalmente desenvolvem os primeiros sinais de inflamação no terceiro mês de vida. A ocorrência mais comum é de um bebê que, durante os meses de inverno, desenvolve áreas xeróticas, eritematosas, descamativas localizadas nas regiões malares, mas poupando as áreas periorais e paranasais (Figs. 5-4 a 5-8). Esta é a mesma área que apresenta rubor com a exposição ao frio. O mento é frequentemente envolvido e inicialmente pode estar mais inflamado do que a região malar por causa da irritação do ato de babar e subsequentes lavagens repetidas. A inflamação pode se disseminar e envolver as áreas periorais e paranasais, conforme o avanço do inverno. O hábito do atópico de lamber os lábios resulta em lábios irritados, crostas e descamação sobre os lábios e da pele da região perioral (Figs. 5-9 e 5-10).

Muitos bebês não se escoriam durante essas fases iniciais, e o exantema permanece localizado e crônico. O ato de coçar ou banhos em excesso provocam placas eritematosas, com exsudato seroso e descamação nas bochechas, uma apresentação clássica do eczema infantil. Nesta fase, a criança está desconfortável e torna-se inquieta e agitada durante o sono.



Figura 5-4 Placas eritematosas, com descamação limitada à região malar, são um dos primeiros sinais da dermatite atópica em uma criança.



Figura 5-5 Dermatite atópica. Uma aparência comum em crianças com eritema e descamação confinados nas regiões malares, poupando as áreas periorais e paranasais.



Figura 5-6 Crostas e eritemas extensos neste bebê com dermatite atópica no rosto e infecção secundária.

DERMATITE ATÓPICA — FASE INFANTIL



Figura 5-7 Eritema e crostas após ciclos repetidos de contato da pele com saliva e comida.



Figura 5-8 Placas eczematosas tornaram-se confluentes na face inferior.



Figura 5-9 O hábito da criança atópica de lamber o lábio produz eritema e descamação, que pode eventualmente levar à infecção secundária.



Figura 5-10 Eczema sobre a boca criado por lamber com a língua em um padrão circular. A mesma apresentação é vista em adultos (foto) e crianças.

Um número pequeno, mas significativo, de crianças tem uma erupção generalizada consistindo em pápulas, eritema, descamação e áreas de liquenificação. O couro cabeludo pode estar envolvido, e a diferenciação da dermatite seborreica é por vezes difícil (Fig. 5-11). A área das fraldas é muitas vezes poupada (Fig. 5-12). A liquenificação pode ocorrer nas áreas de dobra, ou pode ser limitada a um membro, locais facilmente alcançáveis, tais como diretamente abaixo da fralda, dorso das mãos ou face extensora do antebraço (Figs. 5-12 a 5-14). A DA persistente com desconforto progressivo perturba o sono, e tanto os pais quanto a criança ficam irritadiços.

Durante anos, alimentos têm sido suspeitados como fatores etiológicos. Testes para alimentos e aleitamento materno serão discutidos no final deste capítulo. O curso da doença pode ser influenciado por eventos como dentição, infecções respiratórias e estímulos emocionais adversos. A doença é crônica, com períodos de agravamento e remissão, com resolução em aproximadamente 50% das crianças por volta dos 18 meses; outros casos progridem para a fase pré-puberal e um padrão diferente evolui.

CRESCIMENTO NO ECZEMA ATÓPICO. A altura é significativamente correlacionada com a área da superfície da pele afetada pelo eczema. O crescimento nas crianças com eczema que afeta menos de 50% da superfície cutânea é aparentemente normal, enquanto o crescimento deficiente se limita a aqueles com doença mais ampla. O tratamento com corticosteroides tópicos tem apenas efeito marginal e superficial sobre o comprometimento do crescimento.



Figura 5-11 Eritema difuso superficial e descamação do couro cabeludo respondem rapidamente ao grupo VI de esteroides tópicos. Hidrocortisona 1% pode não ser forte o suficiente para controlar a inflamação.



Figura 5-12 Dermatite atópica generalizada infantil poupando a área da fralda, que está protegida contra o ato de coçar.

DERMATITE ATÓPICA



Figura 5-13 **A,** Inflamação nas áreas de flexão é a apresentação mais comum de dermatite atópica em crianças. **B,** Friccionar e arranhar as áreas de flexão inflamadas provoca espessamento da pele (liquenificação). Estas lesões formam fissuras e são infectadas com *Staphylococcus aureus*.



Figura 5-14 Dermatite atópica generalizada.

Fase pré-puberal (2 até 12 anos)

A aparência mais comum e característica da DA é a inflamação nas áreas de flexão (isto é, fossas antecubitais, pescoço, punhos e tornozelos [Figs. 5-15 a 5-18]). Estas áreas de repetidas flexões e extensões transpiraram com o esforço físico. O ato de transpirar estimula o prurido ardente e intenso, o que inicia o ciclo de prurido-escoriação. Roupas apertadas que retêm calor sobre o pescoço ou nas extremidades ainda agravam mais o problema. A inflamação normalmente começa em uma das áreas de dobra ou ao redor do pescoço. A erupção pode permanecer localizada em uma ou duas áreas ou progredir envolvendo o pescoço, fossas antecubitais e poplíteas, pulsos e tornozelos. A erupção começa com pápulas que coalescem rapidamente em placas, que se tornam liquenificadas quando escoriadas. As placas podem ser pálidas e levemente inflamadas com pouca tendência a alterações (Fig. 5-16); se elas são coçadas vigorosamente, podem ser eritematobrilhantes e descamativas, com erosões. Os limites podem ser nítidos e bem definidos, como acontece na psoríase, ou mal definidos com pápulas fora das áreas liquenificadas. Alguns pacientes não desenvolvem liquenificação mesmo com escoriações repetidas. As lesões exsudativas típicas da fase infantil não são tão comuns. A maioria dos pacientes com lesões crônicas tolera sua doença e dorme bem.

O coçar constante pode levar à destruição dos melanócitos, resultando em áreas de hipopigmentação, que se tornam mais evidentes quando a inflamação diminui. Estas áreas de hipopig-

Figura 5-15 Dermatite atópica. Aparência clássica de pápulas confluentes formando placas na fossa antecubital.



DERMATITE ATÓPICA — FASE PRÉ-PUBERAL



Figura 5-16 Clássico aparecimento de eritema e descamação difusa sobre o pescoço.



Figura 5-17 Inflamação difusa na face de uma criança. O eczema inicialmente poupou as áreas periorais, mas tornou-se extenso e confluente com irritação persistente.



Figura 5-18 **A,** Dermatite atópica. Uma placa cronicamente inflamada liquenificada no pulso e dorso da mão. **B,** Eczema do punho é uma apresentação clássica de dermatite atópica.



Figura 5-19 Hipopigmentação na fossa antecubital causada pela destruição dos melanócitos pela arranhadura crônica.

mentação desaparecem com o tempo (Fig. 5-19). Fatores de exacerbação adicionais, tais como calor, frio, ar seco ou estresse emocional, podem levar ao aumento da inflamação além dos limites das áreas de dobras (Figs. 5-20 e 5-21). A inflamação torna-se incapacitante. O paciente é incapaz de manter as mesmas horas de sono, e o desempenho na escola, no trabalho ou tarefas diárias se deteriora. Estas pessoas são infelizes. Elas percebem que permanecer debaixo do chuveiro quente dá grande alívio temporário, mas, com o passar do tempo, é inevitável a xerose causada por repetidos banhos e secagens. Nos casos mais avançados, é necessária hospitalização. A maioria dos pacientes com este padrão de inflamação entra em remissão por volta dos 30 anos, mas em alguns pacientes a doença torna-se crônica ou melhora somente por um período para piorar durante uma mudança de estação ou em alguma outra fase de transição. Em seguida, a dermatite torna-se um sofrimento ao longo da vida.

DERMATITE ATÓPICA GENERALIZADA GRAVE



Figura 5-20 Eczema intensificado além da fossa poplítea, envolvendo a maior parte do corpo. As lesões são altamente inflamadas e secundariamente infectadas.



Figura 5-21 A dermatite foi generalizada para envolver todo o corpo. Infecção de pele secundária com *Staphylococcus aureus* está quase sempre presente com este grau de inflamação.



Figura 5-22 Placa liquenificada bem definida com descamação "prateada" apresentando algumas das características da psoríase. Erosões estão presentes.

Fase adulta (12 anos até adultos)

A fase adulta da DA começa perto do início da puberdade. A razão para o ressurgimento da inflamação nesta altura não é compreendida, mas ela pode estar relacionada a alterações hormonais ou ao estresse do início da adolescência. Adultos podem não ter história da dermatite em anos anteriores, mas isso é incomum. Tal como na fase da infância, a inflamação localizada com liquenificação é o padrão mais comum. Uma ou várias áreas podem estar envolvidas e existem muitos padrões característicos.

INFLAMAÇÃO NAS ÁREAS DE FLEXÃO. Este padrão geralmente é visto e é idêntico ao padrão de flexura da infância.

DERMATITE DAS MÃOS. A dermatite das mãos pode ser a expressão mais comum da diátese atópica no adulto (Cap. 3, Dermatite atópica das mãos). Adultos estão expostos a uma variedade de produtos químicos irritantes em casa e no trabalho e lavam as mãos com mais frequência do que os filhos. Irritação provoca eritema e descamação no dorso das mãos ou sobre os dedos. Surge prurido, e a inevitável escoriação resulta em liquenificação ou infiltração e crostas. Alguns ou todos os dedos podem ser atingidos nas pontas. Eles podem ser xeróticos e apresentar descamação crônica ou ser eritematosos e fissurados. A erupção pode ser dolorosa, crônica e resistente ao tratamento. A psoríase pode ter uma apresentação idêntica.

INFLAMAÇÃO AO REDOR DOS OLHOS. As pálpebras são finas, frequentemente expostas a substâncias irritantes e facilmente traumatizada pelo ato de coçar. Muitos adultos com DA têm inflamação localizada nas pálpebras superiores (Fig. 5-23). Os pacientes relatam que a causa é alérgica, mas a eliminação de alérgenos suspeitos pode não resolver o problema. O esfregar habitual das pálpebras inflamadas com o dorso da mão é típico. Se a tentativa de controlar a inflamação falhar, então um *patch test* deve ser considerado para excluir dermatite de contato alérgica.

LIQUENIFICAÇÃO DA REGIÃO ANOGENITAL. Liquenificação da região anogenital é provavelmente mais comum em pacientes com DA do que em outros. As áreas intertriginosas, que são quentes e úmidas, podem ficar irritadas e pruriginosas. A liquenificação da vulva (Fig. 3-47), escroto (Fig. 3-53) e reto (Fig. 3-48) pode surgir com coçar repetido. Estas áreas são resistentes ao tratamento, e a inflamação pode durar anos. O paciente pode demorar a visitar um médico, por sentir-se envergonhado, e as placas liquenificadas sem tratamento tornam-se muito espessas. Fatores emocionais também devem ser considerados neste fenômeno isolado.



Figura 5-23 Dermatite atópica das pálpebras superiores, uma área que muitas vezes é esfregada com o dorso da mão.

CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS

Pele seca e xerose

Pele seca é uma característica importante do estado atópico. Geralmente supõe-se que os pacientes com DA herdaram a pele seca. A secura pode, contudo, refletir alterações eczematosas suaves, ictiose concomitante ou um complexo de ambas as alterações.

A pele seca pode aparecer em qualquer idade, e não é incomum para lactentes ter pele seca e descamação nos membros inferiores. Pele seca é sensível, facilmente irritada por estímulos externos e, principalmente, coça. É a coceira que fornece a base para o desenvolvimento dos padrões diferentes de DA. Pele com prurido e escoriação desenvolve eczema; em outras palavras, é a coceira que causa as erupções cutâneas.

A pele seca, na maioria das vezes, está localizada nas superfícies extensoras das pernas e braços, mas pode envolver toda a superfície cutânea em indivíduos sensíveis. A xerose é pior no inverno quando a umidade é baixa. A água é perdida desde a camada mais externa da pele. A pele torna-se mais seca à medida que o inverno continua, e a pele com descamação torna-se rachada e fissurada. Áreas secas que repetidamente são lavadas chegam a um ponto em que a barreira epidérmica já não pode manter sua integridade; ocorrem eczema e eritema. Lavagens e secagens frequentes podem produzir rubor com divisões lineares horizontais, em especial as pernas dos idosos, dando uma aparência de "porcelana rachada" (Cap. 3, Figs. 3-37, 3-38 e 3-39). Evite banhos frequentes. Use sabonetes suaves (p. ex., Dove®, Cetaphil®) e aplique cremes ou loções hidratantes. Hidratantes são absorvidos efetivamente pela pele, se eles forem aplicados logo após o banho, na pele delicadamente seca.

Ictiose vulgar

Ictiose é um distúrbio de queratinização caracterizada pelo desenvolvimento de escamas secas, retangulares. Existem muitas formas de ictiose. A ictiose vulgar dominante pode ocorrer como uma entidade distinta, ou pode ser observada em pacientes com DA. Os pacientes atópicos com ictiose vulgar têm frequentemente queratose pilar e hiperlinearidade palmar, com vincos demasiadamente demarcados. Bebês podem ter apenas a pele mais seca, com descamação da pele durante o inverno, mas, com a idade, as mudanças tornam-se mais extensas e escamas pequenas, finas, brancas, translúcidas aparecem sobre as regiões extensoras dos braços e pernas (Fig. 5-24). Essas escamas são menores e mais claras que as grandes, acastanhadas escamas poligonais da ictiose vulgar ligada ao sexo, que ocorre exclusivamente em homens (Fig. 5-25). A descamação da forma dominante não acomete a axila e as dobras, como é visto no tipo ligado ao sexo. A descamação raramente envolve toda a superfície cutânea. A condição tende a melhorar com a idade. A aplicação de lactato de amônia 12% em loção ou creme (LAC-Hydrin, AmLactin®) ou creme de ureia é muito eficaz.



Figura 5-24 Ictiose vulgar dominante. Escamas brancas, translúcidas, quadrangulares sobre as áreas extensoras dos braços e pernas. Essa forma é significativamente associada à atopia.



Figura 5-25 Ictiose vulgar ligada ao sexo. Escamas grandes, marrons, quadrangulares que podem invadir a fossa antecubital e poplítea. Compare esta apresentação com a Figura 5-24. Não há nenhuma associação com atopia.



Figura 5-26 Queratose pilar. Pápulas pequenas, ásperas, foliculares ou pústulas ocorrem mais frequentemente sobre as áreas posterolaterais da parte superior do braço e anteriores das coxas.



Figura 5-27 Queratose pilar. A forma florida com um halo eritematoso em torno do folículo pode persistir em adultos.

Queratose pilar

Queratose pilar é muito comum e parece ocorrer mais frequente e mais extensivamente em pacientes com DA. Pápulas pequenas (1 a 2 mm), foliculares e ásperas ou pústulas podem aparecer em qualquer idade e são comuns em crianças pequenas (Fig. 5-26). O pico de incidência é durante a adolescência, e o problema tende a melhorar posteriormente. Adolescentes e adultos ficam incomodados pela aparência.

A face posterolateral da parte superior do braço (Figs. 5-26 e 5-27) e anterior das coxas é frequentemente envolvida, mas qualquer área, com exceção das palmas das mãos e plantas dos pés, pode estar envolvida. As lesões no rosto podem ser confundidas com acne, mas o tamanho pequeno e uniforme mais a associação com pele seca "rachada" diferenciam a queratose pilar da acne pustulosa (Fig. 5-28). A erupção pode ser generalizada, semelhante à erupção por calor ou miliária. A maioria dos casos é assintomática, mas as lesões podem ser eritematosas, inflamatórias e pustulosas, assemelhando-se à foliculite bacteriana, particularmente nas coxas (Fig. 5-29). Na forma generalizada do adulto, um halo eritematoso aparece na periferia das pápulas queratósicas. Este padrão difuso incomum em adultos persiste indefinidamente (Fig. 5-30). A terapia com corticosteroides sistêmicos pode acentuar tanto a lesão quanto a distribuição, devido ao surgimento de numerosas pústulas foliculares.

O tratamento com retinoides (creme de tretinoína ou tazaroteno) pode induzir à melhora, mas a irritação é geralmente inaceitável. Cursos rápidos de corticosteroides tópicos do tipo V reduzem o eritema e podem ser oferecidos para o alívio temporário desejado antes de um evento importante. A aplicação de lactato de amônia 12% loção creme de ureia (10% a 40%) ou loção de ácido salicílico 6% reduz a aspereza. Esponjas abrasivas deixam a pele ainda mais seca.



Figura 5-28 Queratose pilar. Isso é comum na face das crianças e é frequentemente confundido com acne.

QUERATOSE PILAR



Figura 5-29 Lesões infectadas em uma distribuição uniforme. Foliculite bacteriana típica tem uma distribuição aleatória.

Figura 5-30 Envolvimento difuso das nádegas ocasionalmente é visto em adultos. Este tipo de apresentação persiste indefinidamente.



Hiperlinearidade palmar

Os pacientes atópicos têm frequentemente uma acentuação dos vincos principais da pele das palmas (Fig. 5-31). Esta acentuação pode estar presente na infância e tornar-se mais proeminente com a idade e o agravamento da inflamação na pele. As alterações podem ser iniciadas pelo esfregar ou coçar. Pacientes com as linhas da pele acentuadas parecem ter a inflamação mais difusa e possuem um curso mais longo da doença. Ocasionalmente, os pacientes sem DA têm linhas da pele acentuadas nas palmas. Hidratantes suavizam a aspereza da pele, mas não melhoram a acentuação dos vincos.



Figura 5-31 Hiperlinearidade palmar. Visto com frequência em pacientes com dermatite atópica grave.

Pitiríase alba

Pitiríase alba é um distúrbio comum caracterizado por uma placa hipopigmentada assintomática, ligeiramente elevada, com uma descamação fina e com bordas mal definidas. A condição, que afeta a face (Figs. 5-32 e 5-33), parte lateral superior do braço (Fig. 5-34) e coxas (Fig. 5-35), aparece em crianças pequenas e geralmente desaparece no início da idade adulta. As áreas brancas, arredondadas e ovais variam em tamanho, mas em geral medem cerca de 2 a 4 cm de diâmetro (Fig. 5-34). As lesões tornam-se evidentes nos meses do verão, quando as áreas não se bronzeam.

A perda de pigmento não é permanente, como no vitiligo. No vitiligo e na *tinea versicolor*, ambos parecem ser de cor branca, mas a margem entre a pele normal e a hipopigmentada no vitiligo é diferente. A *tinea versicolor* raramente está localizada na face, e as áreas hipopigmentadas são mais numerosas e muitas vezes confluentes. Um exame com hidróxido de potássio rapidamente resolve a questão. A hipopigmentação geralmente desaparece com o tempo. Nenhum tratamento diferente de lubrificação da pele deve ser tentado, a menos que as manchas se tornem eczematosas. Pomada de tacrolimus a 0,1% aplicada duas vezes ao dia por algumas semanas pode ser eficaz.

Prega atópica

A presença de uma linha extra sobre a pálpebra inferior (prega de Dennie-Morgan) tem sido considerada uma característica distintiva dos pacientes com DA. A linha simplesmente pode ser causada pela fricção constante dos olhos. Esta linha extra pode também aparecer em pessoas que não têm DA e é um sinal inconstante do quadro atópico.

Catarata

Análise de um grande grupo de pacientes atópicos mostrou que a incidência de catarata foi de cerca de 10%. A razão para o seu desenvolvimento não é compreendida. A maioria é assintomática e só pode ser detectada pelo exame de lâmpada de fenda. Os dados sugerem que não há nenhuma dose segura dos corticosteroides, e essa suscetibilidade individual que determina o limiar para o desenvolvimento de catarata.

PITIRÍASE ALBA



Figura 5-32 Máculas redondas hipopigmentadas são uma ocorrência comum sobre o rosto das crianças atópicas.



Figura 5-33 As placas hipopigmentadas superficiais se tornam escamosas e inflamadas com o progresso dos meses secos de inverno.



Figura 5-34 Áreas irregulares hipopigmentadas são frequentemente vistas em pacientes atópicos e não devem ser confundidas com *tinea versicolor* ou vitiligo.



Figura 5-35 Lesões presentes aqui são mais numerosas do que tipicamente são vistas.

FATORES DESENCADEANTES

Fatores que deixam a pele mais seca ou aumentam o desejo de coçar pioraram a DA. Compreender e controlar estes fatores agravantes é essencial para o manejo bem-sucedido da DA. Uma anamnese completa do paciente é necessária, porque não há nenhum esquema de testes padronizados, como para rinite ou asma, que identifique fatores desencadeantes específicos na DA.

Mudança de temperatura e sudorese

Os pacientes atópicos não toleram mudanças bruscas de temperatura. A sudorese induz à coceira, especialmente nas fossas antecubital e poplítea, em maior quantidade em pacientes atópicos do que em outros indivíduos. Deitados sob cobertores quentes, dentro de um quarto quente e passando por estresse físico, o desejo de coçar se intensifica. Diminuição súbita da temperatura, tais como sair de um banho quente, promove a coceira. Os pacientes devem ser desencorajados a vestir roupas que tendam a reter calor.

Diminuição da umidade

O início do outono anuncia o começo de um período difícil para os pacientes atópicos. O ar frio não consegue suportar muita umidade. A camada externa que contém a umidade da pele atinge o equilíbrio com o ambiente e, consequentemente, detém menos umidade. Pele seca é menos flexível, mais frágil e mais facilmente irritada. O prurido é estabelecido, o exantema aparece e o longo inverno nos estados do norte dos Estados Unidos pode ser um período difícil de suportar. Umidificadores comercialmente disponíveis podem oferecer algum alívio, aumentando a umidade na casa em mais de 50%.

Banhos excessivos

Banhos repetidos removem lipídeos que se ligam com a água na primeira camada da pele. Banhos diários podem ser tolerados nos meses de verão, mas podem levar à secura excessiva no outono e no inverno.

Contato com substâncias irritantes

Lã, produtos químicos de usos doméstico e industrial, cosméticos e alguns sabões e detergentes promovem a irritação e inflamação no paciente atópico. A fumaça do cigarro pode provocar lesões eczematosas sobre as pálpebras. A inflamação é frequentemente interpretada como uma reação alérgica pelos pacientes, que afirmam que eles são alérgicos a quase tudo o que tocam. As queixas refletem uma intolerância a irritação. Os pacientes atópicos desenvolvem dermatite de contato alérgica, mas a incidência é menor do que o normal.

Alergia de contato

Reações alérgicas pelo contato a preparações tópicas, incluindo os corticosteroides, devem ser consideradas em pacientes que não respondem à terapêutica. Teste de contato (*patch test*) (Cap. 4) pode ajudar a identificar o agente agressor.

Aeroalérgenos

O ácaro da poeira de casa é o mais importante aeroalérgeno. Muitos pacientes com DA têm anticorpos anti-IgE para os antígenos dos ácaros do pó doméstico, mas o papel do ácaro nas exacerbações da DA é controverso. Podem ocorrer inalação de antígenos do pó doméstico e penetração cutânea. Outros aeroalérgenos, como o pólen e alérgenos de animais de estimação, mofo podem contribuir para a dermatite atópica. Devem ser tomadas medidas para eliminação de aeroalérgenos. A dessensibilização pode ser eficaz, mas há pouca experiência com este tratamento.

Agentes microbianos

STAPHYLOCOCCUS AUREUS. O *S. aureus* é o micro-organismo da pele predominante nas lesões na DA. Há um aumento significativo na pele não afetada. Normalmente o *S. aureus* representa menos de 5% da microflora total da pele em pessoas sem dermatite atópica. Antibióticos sistêmicos ou topicamente podem melhorar drasticamente a dermatite atópica.

Alimentos

Certos alimentos podem provocar exacerbações da DA. Muitos pacientes que reagem à alimentação não estão conscientes da sua hipersensibilidade. Alimentos podem provocar reações alérgicas e não alérgicas. Os principais deflagradores são ovos, amendoins, peixe, leite, soja e trigo. Urticária, uma exacerbação do eczema, sintomas ligados ao trato gastrointestinal ou respiratórios ou reações anafiláticas podem ser sinais de uma reação alimentar. Conservantes, corantes e outras substâncias de baixo peso molecular em alimentos podem ser fatores desencadeantes, mas não existem testes para essas substâncias.

Estresse emocional

Situações estressantes podem ter um efeito profundo sobre o curso da DA. Um curso estável pode degenerar rapidamente e uma inflamação localizada pode se tornar extensa da noite para o dia. Os pacientes estão bem conscientes deste fenômeno e, lamentavelmente, acreditam que eles são responsáveis por sua doença. Este conceito pode ser reforçado por parentes e amigos que lhes asseguram que sua doença "é causada por seus nervos". Explicar que a DA é uma doença herdada, que é agravada, e não causada, pelo estresse emocional é reconfortante.

TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

As metas do tratamento consistem em tentar eliminar a inflamação e a infecção (Fig. 5-36), preservar e restaurar a barreira do estrato córneo usando emolientes, agentes antipruriginosos para reduzir os danos autoinfligidos à pele envolvida (Quadro 5-3) e controlar fatores agravantes (Quadro 5-4). A maioria dos pacientes pode alcançar um controle adequado em menos de 3 semanas. As possíveis razões para a ausência de resposta são: pouca adesão do paciente, dermatite de contato alérgica a um medicamento tópico, ocorrência simultânea de asma ou rinite alérgica, sedação inadequada e estresse emocional contínuo.

Quadro 5-3 **Tratamento da Dermatite Atópica**

Terapia Tópica

Esteroides tópicos devem ser usados para tratar a dermatite até que haja melhora completa, em seguida, o corticosteroide deve ser descontinuado. Eles também são usados quando pimecrolimus ou tacrolimus não conseguem controlar adequadamente a inflamação.

Cremes ou pomadas do grupo V para pele eritematosa, com descamação

Cremes ou pomadas Grupo I ou II para pele liquenificada

Esteroides parenterais podem ser utilizados para exacerbações extensas

Prednisona

Agentes anti-inflamatórios tópicos podem ser utilizados sem interrupção e não causam atrofia. Eles são usados como terapia inicial ou após tratamento com esteroides tópicos.

Pimecrolimus (Elidel®).

Tacrolimus (Protopic®)

Alcatrão

Cremes (p. ex., Fototar®)

Óleo de banho (p. ex., Balnetar®)

Hidratantes devem ser aplicados após o banho e ao lavar as mãos

Loção limpadora livre de lipídeos (p. ex., Cetaphil®)

Antibióticos

Antibióticos podem ser prescritos para suprimir *Staphylococcus aureus*; eles podem ser administrados em um curto ou longo prazo

Cefalexina (Keflex) 250 mg, quatro vezes diariamente

Cefadroxil (Duricef) 500 mg, duas vezes ao dia

Dicloxacilina 250 mg, quatro vezes por dia

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos controlam o prurido e induzem a sedação e o sono

Hidroxizina

Creme de doxepina HCl 5% (Zonalon)

Casos Graves

Corticosteroides

Prednisona oral

Triancinolona intramuscular

Ciclosporina

Micofenolato mofetil

Azatioprina

Hospitalização

Hospitalização domiciliar (Quadro pág. 125)

Esteroides tópicos e repouso

Tratamento de Goeckerman (alcatrão mais UVB)

Terapia de Luz

UVA-UVB combinada

UVA

UVB

UVA1

Banda estreita 311-nm UVB

PUVA

Quadro 5-4 **Controlando a Dermatite Atópica**

Proteger a Pele dos Seguintes Agentes

Umidade

Evitar lavar as mãos frequentemente

Evitar banhos frequentes

Evitar banhos longos

Utilizar água morna nos banhos

Evite esponjas abrasivas

Alimentos

Evitar o contato prolongado (limpar o alimento ao redor da boca do bebê)

Vestuário

Evite lã

Usar 100% algodão

Irritantes e alérgenos

Usar sabonetes apenas na axila, virilha e pés

Evitar perfumes ou maquiagem que queimam ou coçam a pele

Evitar amaciadores

Quando coçar

Não arranhar

Bater, pressionar firmemente ou beliscar a pele

Aplicar hidratantes calmantes

Controle de Ambiente

Temperatura

Manter temperaturas frescas, estáveis

Não usar muitas roupas ao mesmo tempo

Limitar número de cobertores na cama

Evitar a transpiração

Umidade

Umidificar a casa no inverno

Alérgenos e poeira

Não manter tapetes em quartos

Aspirar cortinas e cobertores

Usar capas plásticas no colchão

Piso deve ser limpo com esfregão molhado

Evitar aerossóis

Ventilar os odores na cozinha

Evitar os cigarros

Utilizar plantas artificiais

Evitar o contato do pólen de plantas

Minimizar pelos — sem gatos, cães, roedores ou aves

Alterar a localização geográfica; melhora súbita pode ocorrer

Controle de estresse emocional

Ambiente de trabalho agradável

Aprender técnicas de relaxamento

Dieta de controle

Controle da dieta é um método de tratamento controverso (ver o texto sobre tratamento)

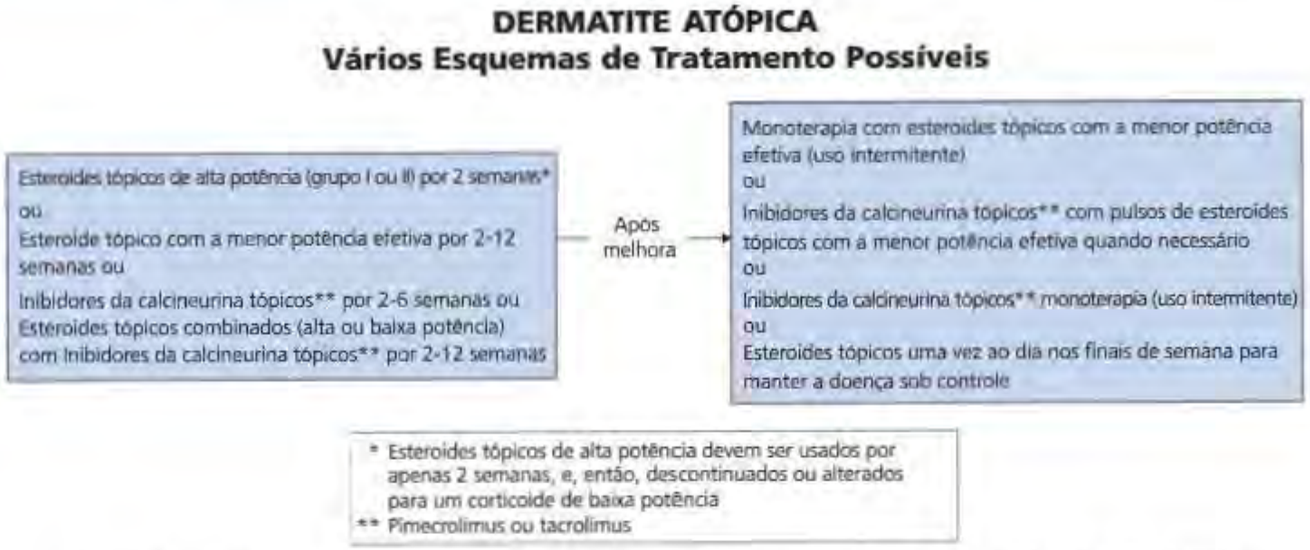


Figura 5-36 (Adaptado de Abramovits W, Goldstein AM, Stevenson LC: *Clin Dermatol* 21:381-391, 2003.)

Pele seca

Controlar a pele seca é essencial no tratamento da DA. É necessário explicar aos pacientes que banhos secam a pele através da evaporação da água.

No entanto, tomar banho também hidrata a pele; quando o hidratante é aplicado imediatamente depois de tomar banho, antes de a água ter a chance de evaporar (3 minutos), assim mantendo a hidratação, mantém a pele macia e flexível. Pode-se secar suavemente a pele antes da aplicação do hidratante. Tomar banho diário é possível, se for seguida a regra de hidratar a pele em 3 minutos. O uso de hidratantes sem perfume, (p. ex., pomada de petrolato ou creme), é ideal, considerando que loções são emolientes menos eficazes.

Inflamação e infecção

A inflamação é tratada com esteroides tópicos e os novos agentes anti-inflamatórios tópicos (pimecrolimus e tacrolimus; veja dermatite atópica: diversos esquemas de tratamento possíveis). A utilização combinada desses agentes não foi padronizada. Alguns clínicos usam corticosteroides tópicos para controle rápido e, em seguida, alternam com o pimecrolimus ou tacrolimus para concluir o tratamento. As exacerbações de menores intensidades são tratadas de maneira semelhante. Esta terapia combinada minimiza os efeitos colaterais dos corticosteroides, reduzindo-se a frequência do uso. Coadministração de corticosteroides tópicos e de tacrolimus pode ser benéfica para minimizar a irritação local inicial associada ao tacrolimus.

ESTEROIDES TÓPICOS E ANTIBIÓTICOS. Corticosteroides tópicos controlam inflamação. Se as crostas ou pústulas normalmente vistas nas infecções por *Staphylococcus aureus* estiverem presentes, devem ser prescritos antibióticos. Os antibióticos orais (p. ex., cefalexina, cefadroxil) são mais eficazes que os antibióticos tópicos para controlar a infecção.

COMO USAR CORTICOSTEROIDES TÓPICOS. Os corticosteroides tópicos são medicamentos muito seguros e eficazes quando usados corretamente. Hidrocortisona e outros corticosteroides tópicos de baixa potência (grupos VI, VII) oferecem pouco alívio; a inflamação persiste, a terapia torna-se prolongada e os pacientes e seus pais tornam-se desmotivados. O uso de corticosteroide tópico de média a alta potência (adultos) é o tratamento inicial. A dermatite atópica será controlada rapidamente em dias. Deve-se limitar a 2 semanas de tratamento. Os medicamentos em pomada são melhores para a pele seca. Os hidratantes também podem ser utilizados. Introduzir creme de pimecrolimus (Elidel®) ou pomada de tacrolimus (Protopic®) aos pacientes. Explicar que essas drogas são também muito seguras e não têm os efeitos colaterais associados ao uso prolongado dos corticosteroides tópicos (p. ex., atrofia, estrias). Os pacientes irão aprender qual combinação de medicamentos será melhor para eles e vão se sentir confiantes de que eles podem controlar as flutuações de sua doença.

SEGURANÇA EM CRIANÇAS. Os corticosteroides tópicos do grupo V, propionato de fluticasona 0,05% creme (Cutivate®), parecem ser seguros para o tratamento do eczema grave por até 4 semanas em crianças de 3 meses de idade. Crianças entre os 3 meses e 6 anos com DA moderada a grave (área de superfície corpórea ≥ 35%; área média do corpo tratada, 64%) foram tratadas com propionato de fluticasona 0,05% creme duas vezes por dia durante 3 a 4 semanas. Níveis de cortisol médios eram semelhantes no início e no final do tratamento. Vários outros corticosteroides tópicos dos grupos V a VI também são apropriados.

MANUTENÇÃO. Curtos esquemas semanais de corticosteroides tópicos podem desempenhar um papel na manutenção do adulto com DA sob controle. Aplicações semanais de pomada de fluticasona, aplicada uma vez por 2 dias consecutivos semanalmente, em áreas curadas e em quaisquer novas áreas de dermatite, mantêm as melhorias da fase inicial do tratamento e postergam recaídas.

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS TÓPICOS NÃO ESTEROIDAIS. O pimecrolimus e o tacrolimus são medicações tópicas imunossupressoras que inibem a fosfatase cálcio-ativada chamada calcineurina. O mecanismo de ação está intimamente relacionado à ciclosporina. Eles são os primeiros imunossupressores tópicos que não são derivados da hidrocortisona.

PIMECROLIMUS 1% CREME (ELIDEL®)

INDICAÇÕES. O pimecrolimus 1% creme é indicado para a terapia de curto prazo ou tratamento longo e intermitente da dermatite atópica leve a moderada em pacientes não imunocomprometidos de 2 anos de idade e mais velhos.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO. Aplica-se uma camada fina na pele afetada, duas vezes por dia. O pimecrolimus pode ser usado em todas as áreas do corpo, incluindo a cabeça, pescoço e áreas intertriginosas. O pimecrolimus deve ser usado duas vezes por dia, mas não por um longo período de tempo. Aconselha-se ao paciente interromper a medicação quando os sinais e sintomas do eczema diminuírem, ou se os sintomas não melhorarem depois de 6 semanas de tratamento. O tratamento deve ser descontinuado quando ocorre a resolução da doença. O creme de pimecrolimus não deve ser usado sob oclusão.

ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO DAS EXACERBAÇÕES. Em crianças e adolescentes com história de DA leve ou moderada, mas livres ou quase livres de sinais ou sintomas da doença, o tratamento precoce de exacerbações subsequentes da dermatite atópica com pimecrolimus 1% creme impede a progressão para recidivas que exigem o uso de corticosteroides tópicos, diminui o número de consultas médicas não programadas e reduz a exposição a corticosteroides. *PMID:18624866*

Em adultos com história de DA leve ou moderada, mas livres de lesões cutâneas ativas, a intervenção com creme de pimecrolimus 1% nos primeiros sinais e/ou sintomas de reincidência reduz o número de exacerbações que exigem o uso de corticosteroides tópicos e diminui o número de consultas médicas relacionadas com a doença.

ABSORÇÃO. A absorção sistêmica do pimecrolimus é muito baixa.

EFEITOS ADVERSOS. A sensação de queimação não ocorre. Os pacientes devem evitar exposição excessiva à luz solar natural ou artificial (câmaras de bronzeamento ou tratamento de UVA/B) enquanto estiverem usando tacrolimus por causa de um possível aumento na carcinogenicidade ultravioleta.

POMADA DE TACROLIMUS

INDICAÇÕES. A pomada de tacrolimus é indicada para a terapia de curto prazo ou tratamento longo e intermitente da dermatite atópica moderada a grave.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO. A pomada de tacrolimus, tanto 0,03% quanto 0,1% para adultos e apenas 0,03% para crianças com idades entre 2 e 15 anos, é indicada como terapia de segunda linha para o tratamento da dermatite atópica em curto prazo e na terapia crônica não contínua da doença moderada a grave em adultos e crianças imunocomprometidos que não conseguem responder adequadamente aos outros tratamentos prescritos para dermatite atópica, ou quando os tratamentos não são aconselháveis. Duas vezes por dia, aplicar uma camada fina nas áreas afetadas. O tratamento deve continuar por 1 semana após a resolução dos sinais e sintomas. O uso contínuo por longo prazo deve ser evitado. Não usar em curativos oclusivos.

ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO DAS EXACERBAÇÕES. A aplicação da pomada de tacrolimus por 12 meses, duas vezes por semana, foi eficaz na maioria dos pacientes de um estudo, prevenindo, atrasando e reduzindo a ocorrência de exacerbações da DA. *PMID: 18592619*

EFICÁCIA DO TACROLIMUS *VERSUS* GLICOCORTICOIDES. A pomada de tacrolimus tem eficácia semelhante a um corticosteroide de média potência como a pomada de valerato de betametasona (0,12%).

TRATAMENTO DA FACE. O tacrolimus é seguro para o tratamento das dermatoses faciais por não causar atrofia e pela maior segurança para os olhos. Não há nenhuma evidência de aumento da pressão intraocular quando aplicado nas pálpebras.

ABSORÇÃO. Absorção sistêmica é mínima, mesmo quando grandes áreas da pele são tratadas; níveis no sangue são indetectáveis ou subterapêuticos. Pacientes que aplicam grandes quantidades de tacrolimus na pele gravemente afetada podem atingir níveis séricos significativos da droga, pelo menos transitoriamente.

EFEITOS ADVERSOS. Queimação (leve a moderada) no local da aplicação é o evento adverso mais frequente, ocorrendo em 31% a 61% das pessoas tratadas. A queimação dura entre 2 minutos e 3 horas e tende a diminuir após os primeiros dias de tratamento. Pomada de tacrolimus não é fototóxica, fotossensibilizante ou fotoalergênica. Os pacientes devem evitar exposição excessiva à luz solar natural ou artificial (câmaras de bronzeamento ou tratamento de UVA/B) enquanto estiverem utilizando tacrolimus por causa de um possível reforço da carcinogenicidade ultravioleta.

Lactentes

INFLAMAÇÃO LOCALIZADA. Esteroides tópicos fornecem controle rápido. As crianças com placas na região malar, secas, eritematosas e descamativas respondem ao grupo V ou VI de corticosteroides tópicos aplicados duas vezes ao dia por 7 a 14 dias. Elidel® creme ou Protopic® pomada podem ser utilizados

para a manutenção e controle no longo prazo. Exacerbações são tratadas com corticosteroides tópicos. Os pais são instruídos para diminuir a frequência de lavagem, para iniciar a lubrificação com um lubrificante suave durante a fase inicial do período de tratamento e para continuar a lubrificação por muito tempo depois que os esteroides tópicos forem descontinuados. Antibióticos antiestafilococos são necessários somente se houver exsudação moderada e crostas. Fissuras sobre os lábios são controladas de forma semelhante, mas lubrificantes potentes (como a vaselina, Aquaphor® pomada ou Eucerin®) são usados após a inflamação ser resolvida.

INFLAMAÇÃO GENERALIZADA. Os lactentes com inflamação mais generalizada exigem um tratamento com um grupo V ou VI, de creme esteroide ou pomada aplicada duas a três vezes ao dia, por 10 a 21 dias. Muitas vezes, infecção secundária acompanha a inflamação generalizada, e um curso de 3 a 7 dias de um antibiótico antiestafilococo, como a suspensão de cefalexina (Keflex)®, é útil. Iniciar os antibióticos orais 2 dias antes de começar o tratamento com esteroides tópicos. Sedação com hidroxizina (10 mg/5 mL) é útil durante o período de tratamento inicial. Uma dose ao deitar propicia para a criança uma boa noite de sono e parece suprimir a escoriação inconsciente que ocorre durante o sono prejudicado. Os pais ficam agradecidos; finalmente não permanecem acordados por toda a noite com uma criança se coçando e chorando.

Potentes esteroides tópicos ou sistêmicos são potencialmente perigosos e podem estar associados a recidivas, após a terapia ser descontinuada. Prevenção de determinados alimentos, animais de estimação e ácaros do pó doméstico é uma opção. A principal desvantagem é a falta de testes para identificar os desencadeantes ou prever a resposta.

Crianças e adultos

PLACAS LIQUENIFICADAS. Placas liquenificadas em crianças e adultos respondem do grupo II ao V de esteroides tópicos usados com curativos oclusivos (Fig. 5-37). Terapia oclusiva por 10 a 14 dias é preferível se as placas são resistentes ao tratamento ou muito grossas. Oclusão pode ser utilizada logo após a infecção ter sido controlada. Adultos podem ser tratados com o grupo I de esteroides tópicos por 1 a 4 semanas.

INFLAMAÇÃO DIFUSA. Inflamação difusa envolvendo a face, tronco e extremidades é tratada com esteroides tópicos do grupo V aplicados duas a quatro vezes ao dia. Elidel® creme ou Protopic® pomada podem ser usados como tratamento inicial de leve a moderada inflamação e de manutenção. Um curso de 3 a 7 dias de antibióticos sistêmicos antiestafilococo é quase sempre necessário. Iniciar antibióticos orais 2 dias antes de começar o tratamento com esteroides tópicos. Áreas exsudativas (Fig. 5-38) com conteúdo seroso e crosta são tratadas com compressas de solução de Burow durante 20 minutos, três vezes por dia, durante 2 a 3 dias. Ressecamento e rachaduras com fissuras ocorrem se as compressas se prolongarem. Casos resistentes podem ser tratados com esteroides tópicos do grupo V aplicados antes e depois da oclusão com filme plástico (*"psoriase suit"*). Essa terapêutica pode ser usada antes de dormir ou por 2 horas, duas vezes por dia. Todos os sinais de infecção devem estar resolvidos antes de iniciar a terapia oclusiva.



Figura 5-37 Resposta ao tratamento. Placa liquenificada mostrada na Figura 5-21 após 7 dias de um esteroide tópico do grupo IV sob curativo oclusivo.

ESTEROIDES SISTÊMICOS. A DA grave pode ser tratada com prednisona. Um programa de tratamento de dose única é mostrado na Tabela 5-1. Prednisona, administrada em uma dose de 20 mg duas vezes por dia, durante, pelo menos, 7 dias, é uma posologia alternativa para inflamação grave, generalizada; mais tarde, reduzir a dosagem em 2 ou 3 semanas. Os pacientes que tiverem problemas para seguir a posologia da medicação podem ser tratados com acetonato de triamcinolona (Kenalog®, Aristocort®; suspensão de 40 mg) aplicado por via intramuscular. Embalagens com comprimidos de corticosteroides disponíveis comercialmente (p. ex., Medrol Dosepak) devem ser evitadas. Eles fornecem uma quantidade insuficiente de substância, resultando na recorrência da erupção e prurido após melhora parcial inicial dos sintomas durante os primeiros dias de tratamento.

A corticoterapia oral e intramuscular tem algumas desvantagens. A taxa de recidiva é alta, com a inflamação retornando logo após a interrupção da medicação. Exacerbação de rebote após a interrupção é possível. O entusiasmo pela terapia tópica diminui depois que o paciente experimenta a melhora rápida produzida pela terapia sistêmica, fazendo com que alguns pacientes solicitem a terapia sistêmica novamente; este pedido deve ser negado. A associação de catarata atópica com terapia com corticosteroides sistêmicos já foi discutida.

Alcatrão

Pomadas de alcatrão foram o padrão ouro da terapia antes de os esteroides tópicos serem introduzidos. Elas eram eficazes e tinham poucos efeitos colaterais, mas não funcionavam rapidamente. Alcatrão em uma base lubrificante, como T-Derm® ou Fototar® aplicado duas vezes ao dia, é uma alternativa eficaz para os esteroides tópicos. Áreas intensamente inflamadas devem ser controladas com esteroides tópicos em primeiro lugar. Pomadas de alcatrão, em seguida, podem ser usadas para completar a terapia. O alcatrão pode ser usado como uma terapia inicial para placas crônicas, superficiais.



Figura 5-38 Dermatite atópica grave generalizada desta intensidade requer prednisona e compressas molhadas para um controle inicial.

Internação para casos extremamente resistentes

Alguns pacientes com inflamação grave e generalizada não respondem ou pioram logo após um período razoável de terapia tópica. Esses pacientes são candidatos à internação. Uma curta estada no hospital rapidamente pode ajudar a controlar uma condição que tem tido um curso prolongado e instável. Um programa para *home care* é descrito no Quadro 5-5.

Tabela 5-1 Prednisona para Dermatite Atópica (Adultos)

Dia	Dose (mg/dia) Comprimidos de 10 mg (administrados em dose única pela manhã)
1-4	60
5-6	50
7-8	40
9-10	30
11-12	20
13-14	10

Quadro 5-5 **Dermatite Atópica — *Home Care* (Tratamento Intensivo e de Curta Duração)**

Designe um membro da família ou uma amiga(o) como enfermeira(o).

Todo tratamento é administrado pela enfermeira.

Escreva ordens para a enfermeira doméstica.

O tratamento começa na noite de sexta-feira e termina na segunda-feira de manhã.

Ordens

1. Repouso completo na cama com exceção para ir ao banheiro
2. Ambiente com pouca luz
3. Sem visitantes além da enfermeira
4. Roupas de algodão; espaço livre de poeira e animais
5. Temperatura em torno de 21 graus
6. Umidade 70%
7. Dieta branda — sem álcool, especiarias ou cafeína

Terapia Tópica

1. Banho de banheira com banho de óleo (p. ex., Keri Bath Oil), 20 minutos, duas vezes por dia
2. Creme emoliente mornos aplicado ao corpo úmido após a secagem inicial, imediatamente após a saída do banho
3. Aplicar creme ou pomada de esteroide do grupo V nas lesões do corpo, duas vezes por dia
4. Aplicar creme ou pomada de esteroide do grupo V nas lesões da face, duas vezes por dia
5. Tratar inflamação do couro cabeludo com xampu diário, seguido de loção esteroide tópica em óleo (p. ex., Derma-Smoothe F/S)

Terapia Sistêmica

1. Antibióticos: por exemplo, cefadroxil 500 mg duas vezes ao dia. Dicloxacilin 250 mg, quatro vezes por dia
2. Sedativo anti-histamínicos: p. ex., hidroxizina 10 a 25 mg, quatro vezes diariamente. Doxepina 10 a 25 mg, quatro vezes diariamente; ou outros
3. Fenotiazidas para pacientes agitados: por exemplo, clorpromazina 25 mg, quatro vezes diariamente
4. Pode-se usar um esteroide injetável de ação curta antes da hospitalização (p. ex., dexametasona 8 mg IM ou betametasona 6 mg IM)

Modificado de Roth HL: Int J Dermatol 26:139-149, 1987. PMID: 3553045

Lubrificação

Restauração da hidratação da pele aumenta a taxa de cura e estabelece uma barreira mais durável contra a pele seca e irritada. Uma variedade de loções e cremes está disponível, e a maioria é suficiente para a reidratação. Vaselina (Vaseline®) é especialmente eficaz. Alguns produtos contêm ureia; outros, ácido láctico. Ureia e ácido láctico têm qualidades especiais de hidratação e podem ser mais eficazes do que outros hidratantes. Sua utilização deve ser incentivada, especialmente durante os meses de inverno. Os pacientes devem ser advertidos que loções podem "pinicar" logo após a aplicação. Esta pode ser uma propriedade de uma base ou de um ingrediente específico, como o ácido láctico. Se prurido ou ardor permanecerem com cada aplicação, outro produto deve ser selecionado. Se a inflamação ocorrer após o uso de um lubrificante, deve ser considerada dermatite de contato alérgica a um conservante ou um perfume.

Lubrificantes são mais eficazes quando aplicados depois do banho. O paciente deve secar suavemente a pele com uma toalha e aplicar imediatamente o lubrificante para selar a umidade. Os óleos de banho (p. ex., Keri Bath Oil) são um método eficiente de lubrificação, mas eles podem tornar a banheira escorregadia e perigosa para os pacientes mais velhos. Para ser eficaz, uma quantidade suficiente de óleo deve ser usada para criar uma sensação de oleosidade na pele ao sair da banheira. Os sistemas de drenagem da água do boxe podem ser prejudicados pelo uso prolongado de óleos de banho. Um sabão suave deve ser usado com pouca frequência. Cetaphil, Dove, Keri, Purpose, Oilatum e Basis® são adequados; sabão marfim causa ressecamento e deve ser evitado.

Sedação e anti-histamínicos

ANTI-HISTAMÍNICOS ORAIS. Geralmente os anti-histamínicos ofereceram benefícios terapêuticos apenas marginais. Anti-histamínicos sedantes podem ser úteis para aliviar o prurido à noite por ajudar os pacientes a dormir. A prática comum de prescrição de anti-histamínicos baseia-se nas experiências individuais dos pacientes e médicos. Não há nenhuma evidência objetiva para apoiar a eficácia dos anti-histamínicos sedantes ou não sedantes no tratamento da DA ou no alívio do prurido. Agentes não sedantes podem ser úteis para pacientes com rinite alérgica, conjuntivite alérgica, asma induzida por alérgeno e urticária crônica. Anti-histamínicos não sedantes são mais caros.

ANTI-HISTAMÍNICOS TÓPICOS. Doxepina HCl creme (Zonalon®) é um creme antiprurido. O mecanismo de ação é desconhecido. Doxepina tem potente ação no bloqueio do receptor H_1 e H_2. Zonalon® creme está indicado para o controle em um curto prazo (até 8 dias) do prurido moderado em adultos com a DA e líquen simples crônico. Sonolência ocorre em mais de 20% dos pacientes, especialmente aqueles que recebem tratamento em mais de 10% de sua área de superfície corporal. O efeito adverso local mais comum é queimação e/ou "pinicação". Uma fina camada de creme deve ser aplicada quatro vezes por dia, com intervalos de, pelo menos, 3 horas entre as aplicações.

Fototerapia

Fototerapia é eficaz no tratamento da dermatite atópica leve, moderada e grave. Combinação de UVA-UVB e UVA ou UVB mostrou ser eficaz no passado. A dosagem é consideravelmente menor do que o tratamento com UVB para pacientes com psoríase. Irradiação com terapia de UVA1 (variando de 340 a 400 nm) é superior à fototerapia convencional UVA-UVB em pacientes com DA grave. A dose ótima com relação ao efeito terapêutico e a possíveis efeitos colaterais ainda está para ser determinada. Pode existir uma correlação entre a radiação UVA, o fotoenvelhecimento, a carcinogênese de pele ou a indução de melanoma. Programas para evitar recaídas rápidas estão sendo investigados. Baixas doses de UVA1 ou UVB com banda estreita (311 nm) duas vezes por semana, durante 4 semanas, e uma vez semanalmente por mais 4 semanas parecem prevenir recaídas. UVB com banda estreita (311 nm), como monoterapia, também é eficaz para eczema atópico moderado a grave. Fotoquimioterapia com metoxsaleno além de UVA (PUVA) é eficaz, mas muitos médicos abandonaram a sua utilização em DA devido ao seu risco de carcinogênese no longo prazo.

AGENTES IMUNOSSUPRESSORES ORAIS. Alguns pacientes continuam a ser gravemente afetados pela DA apesar do tratamento com esteroides sistêmicos e fototerapia. Agentes imunossupressores orais podem ser considerados para esses poucos casos resistentes ao tratamento.

CICLOSPORINA. Corticosteroides sistêmicos são utilizados mais frequentemente do que ciclosporina (CsA) na prática geral, mas as diretrizes da Academia Americana de Dermatologia recomendam o uso de CsA para o tratamento da DA grave, com base nos estudos randomizados e controlados. A CsA não é aprovada pela FDA para o tratamento da DA. A CsA é eficaz e bem tolerada para o tratamento da DA grave refratária em crianças e adultos. A CsA pode ser prescrita a curto prazo, tanto em adultos quanto em crianças. Tratamento em longo prazo, até por 1 ano, deve ser considerado apenas em casos excepcionais, que não podem ser controlados com terapia de curto prazo. Iniciando com uma dose baixa, a segurança terapêutica deve ser incrementada. Assim, em DA pediátrica grave, a CsA microemulsão, quando iniciada com uma dose baixa (2,5 mg/kg/dia), melhora as medidas clínicas da doença. Dosagem independente do peso corporal com ciclosporina é viável para tratamento em curto prazo. Embora a dose inicial de 300 mg/dia seja mais eficaz do que 150 mg/dia, a dose de 150 mg seria preferível para o início da terapia, devido à sua excelente tolerabilidade renal. A doença pode recidivar apesar do tratamento continuado ou pode reaparecer logo após a ciclosporina ser interrompida. A terapia de manutenção pode ser dificultada pelos efeitos colaterais da mesma maneira que a terapia é dificultada pelos efeitos colaterais no tratamento da psoríase. Níveis séricos de IgE e respostas ao teste de punctura são inalterados por ciclosporina.

MICOFENOLATO MOFETIL. Micofenolato mofetil é uma droga muito eficaz no tratamento da DA moderada-grave, sem

efeitos adversos graves. Em um estudo piloto aberto, pacientes foram tratados com êxito com micofenolato mofetil, 1 g, oralmente, duas vezes ao dia, durante 4 semanas. Na quinta semana, a dose foi reduzida para 500 mg duas vezes ao dia e até em 8 semanas. *PMID: 11531810*

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. O omalizumab biológico (um anticorpo monoclonal recombinante, humanizado, contra IgE) é aprovado para o tratamento da asma. Sua utilização no tratamento da DA está sob investigação.

DOENÇA ALÉRGENO-MEDIADA (IgE). Doença alérgica mediada por IgE pode ocorrer em indivíduos predispostos. A sequência de sensibilização e de manifestações clínicas começa com eczema e doenças respiratórias (rinite e broncoespasmo) em lactentes e crianças com menos de 5 anos e é devido à sensibilidade de alimentos (proteínas do leite, ovo, soja e trigo). Doenças respiratórias (rinite e asma) então ocorrem em crianças mais velhas e em adultos, como resultado da sensibilidade respiratória a alérgenos (poeira, ácaro, mofo e polens). Testes sanguíneos para detecção de anticorpos IgE podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico de doenças alérgicas e definir os alérgenos responsáveis por causar os sinais e sintomas. Detecção de anticorpos IgE indica uma maior probabilidade de doença alérgica. Alguns indivíduos com sensibilidade clinicamente insignificante a alérgenos podem ter níveis mensuráveis de anticorpos IgE no soro.

Restrição de dieta e aleitamento materno

PREVALÊNCIA DE DA E A FREQUÊNCIA DAS ALERGIAS ALIMENTARES. Alergia alimentar e dermatite atópica muitas vezes ocorrem com os mesmos pacientes. Alimentos podem provocar sintomas em um subconjunto de pacientes com dermatite atópica. Aqueles em maior risco são crianças pequenas, nas quais as lesões eczematosas são graves ou recalcitrantes à terapia. A prevalência da DA é de cerca de 10% a 15% das crianças. Hipersensibilidade a alimentos afeta cerca de 10% a 40% das crianças com DA.

ALIMENTOS. Hipersensibilidade alimentar é geralmente limitada a um ou dois antígenos e pode ser perdida depois de vários anos. Cinco alimentos são responsáveis por 90% dos desafios orais positivos vistos em crianças. Em ordem de frequência, são ovos, amendoim, leite, soja e trigo. Um resumo do papel dos alimentos na DA é encontrado no Quadro 5-6.

Uma criança (especialmente menor de 7 anos) com DA que não está respondendo à terapia de rotina pode ter uma chance maior do que 50% de ter hipersensibilidade a alimentos. Uma pequena porcentagem de crianças e adultos com DA tem respostas positivas aos testes de provocação com alimentos, resultando em exacerbação das reações eczematosas. Melhoria clínica significativa ocorre dentro de 1 ou 2 meses quando é seguida de uma dieta restrita adequadamente planejada. Reações clínicas aos produtos alimentares variam desde sintomas de pele leves até reações anafiláticas fatais.

Quadro 5-6 **Dermatite Atópica e Alergias Alimentares**

- A história clínica não é um bom método de triagem para alergia alimentar.
- A maneira mais confiável e prática de diagnosticar alergia alimentar ainda não foi determinada.

Testes

- Teste de punctura
- Determinação de anticorpos sanguíneos IgE específicos
  São analisados quanto à IgE total e títulos de anticorpos IgE específicos (p. ex., leite de vaca, ovo de galinha, trigo e soja). IgE falso-negativos são incomuns. Resultados falso-positivos são comuns, particularmente nas crianças maiores.

Dietas de Exclusão

- Uma tentativa por um período limitado de uma dieta de exclusão pode ser recomendada para alimentos que produzem testes positivos de punctura na pele ou são suspeitos de serem a causa provável.
- Mais de 90% das reações em crianças pequenas são causadas por apenas cinco alimentos: ovos, leite, amendoim, soja e trigo.

Dietas Maternas

- Dietas restritas geralmente não são recomendadas durante a gravidez.
- Evitar nozes, amêndoas e castanhas durante a gravidez e a lactação pode ser benéfico.
- Dieta materna restrita pode ser necessária no lactente com alergia alimentar, se a mãe pretender continuar a amamentar.

Amamentação e Desmame

- A amamentação exclusiva durante os primeiros 3 meses de vida é protetora para atopia e dermatite atópica durante a infância em crianças com histórico familiar de atopia.
- Antígenos de alimentos foram identificados no leite materno. Recém-nascidos de mães que evitam claras de ovo, leite de vaca, peixes, amendoins e produtos de soja durante a lactação desenvolveram menos eczema.
- Amamentação prolongada deve ser incentivada nas famílias atópicas.
- A introdução de alimentos sólidos durante os primeiros 4 meses deve ser evitada.

Crianças Mais Velhas e Adultos

- Hipersensibilidade a alimentos raramente é um fator.
- Dietas de exclusão raramente são úteis.
- Alergias a castanhas e peixes são provavelmente para toda a vida.
- Testes de rastreio de IgE para crianças mais velhas (≥ 6 anos) não são muito úteis, porque reações falso-positivas são muito comuns e só raramente indicam hipersensibilidade alimentar.

REAÇÕES TIPO IMEDIATAS. Reações clínicas tipo imediatas para alimentos podem ser facilmente identificadas pela história clínica e estão associadas a um teste de punctura positivo e IgE específico no soro. Os sintomas geralmente ocorrem dentro de 2 horas ao ingerir o antígeno do alimento (reação de fase inicial). Consistem em prurido, eritema e edema. A recorrência do prurido

pode ocorrer 6 a 8 horas mais tarde. Esta fase de reação tardia não ocorre na ausência de uma reação de fase inicial. As lesões de urticária raramente são vistas. Muitos pacientes se queixam de náusea, dor abdominal, vômitos ou diarreia. Sintomas respiratórios, incluindo estridor, sibilos, congestão nasal e espirros, podem desenvolver-se. Reações anafiláticas são possíveis, mas incomuns, durante os testes com alimentos.

REAÇÕES DE FASE TARDIA. A avaliação de alergia alimentar na ausência de reações clínicas imediatas apresenta dificuldades de diagnósticos em crianças com DA. Reações clínicas de fase tardia estão associadas a um teste de contato atópico (*patch test* atópico), mas nem todos os clínicos realizam este teste.

TESTE DE PELE E IgE. A maneira mais confiável e prática de diagnosticar alergia alimentar ainda não foi determinada. A história é de valor marginal. Na criança muito jovem, testes de punctura de pele ou IgE específica no soro (p. ex., método *radioallergosorbent test/Immunocap* [RAST/CAP]) podem ser úteis como testes de triagem para hipersensibilidade alimentar mediada por IgE. Em geral, testes de punctura e anticorpos IgE específicos se correlacionam bem. Falsos negativos são incomuns. Resultados falso-positivos são comuns, particularmente nas crianças mais velhas.

TESTES DE PROVOCAÇÃO. São realizados testes de provocação para determinar o significado clínico dos testes laboratoriais positivos. O teste de provocação duplo-cego, controlado por placebo alimentar, é reconhecido como o "padrão ouro" para alergia alimentar, mas este teste não é prático para a maioria dos casos. O teste é realizado em ambiente hospitalar e com equipamento de emergência disponível. Um ensaio aberto é menos exato, porém mais prático. Os pacientes devem permanecer um período evitando determinado antígeno. Alimentos que produzem teste de punctura positiva devem ser eliminados da dieta do paciente durante 1 a 2 semanas antes do teste de provocação da alimentação oral.

DIETAS RESTRITAS EM DERMATITE ATÓPICA. Se se cogita alergia alimentar como uma possibilidade, um teste por um período limitado com uma dieta de exclusão pode ser recomendado após avaliação dietética e aconselhamento por um nutricionista pediátrico. Hipersensibilidade do alimento pode ser um fator na atividade da DA em crianças muito pequenas, e o tratamento dietético é de valor nestes pacientes. Mais de 90% das reações em crianças pequenas são causadas por apenas cinco alimentos: ovos, leite, amendoim, soja e trigo.

DIETAS DE EXCLUSÃO EM LACTENTES. Ocorre uma relação entre a diversidade da dieta durante os primeiros 4 meses (introdução de alimentos sólidos atrasada) e o desenvolvimento da DA. O prurido diminui e o eczema pode melhorar significativamente. A dieta deve ser adequadamente supervisionada por um nutricionista pediátrico para garantir que a criança esteja livre dos alérgenos e ao mesmo tempo nutricionalmente adequada. Eczema desenvolve em menos crianças que recebem um hidrolisado de caseína, em comparação com aqueles que recebem soja ou fórmula de leite de vaca.

PROGNÓSTICO. Alergia alimentar não dura indefinidamente. A reintrodução gradual dos alimentos culpados deve ser cuidadosamente considerada depois que a criança faz o terceiro aniversário. Alergias ao leite e soja geralmente desaparecem com o envelhecimento. Alergias ao ovo e peixe tendem a permanecer.

CONTROLE DOS AEROALÉRGENOS. Dermatite atópica pode ser produzida por contato externo com um aeroalérgeno. Lesões cutâneas eczematosa encontram-se predominantemente nas áreas expostas ao ar do couro cabeludo, face e pescoço. Hipersensibilidade mediada por IgE de questionável relevância clínica é rotineiramente demonstrada em pacientes com eczema atópico pelo teste de punctura ou teste *radioallergosorbent* (RAST). Um novo teste, o *patch test* atópico, que não é de uso geral, pode ser mais específico e relevante. O *patch test* atópico tem uma especificidade maior com relação à relevância clínica de um alérgeno comparativamente com os testes de punctura de pele e RAST. Em um grande estudo, ácaros do pó doméstico foram os alérgenos positivos mais comuns, seguidos por pólen e epitélio de gato. A maioria dos pacientes foi positiva para apenas um alérgeno, raramente para dois ou três. Um regime destinado a reduzir a presença de ácaros do pó doméstico pode produzir melhoria clínica em pacientes com DA que apresentam hipersensibilidade de contato aos antígenos do ácaro no teste de pele. Redução de ácaros com uma intensa limpeza da casa, cobrindo a roupa de cama, pode resultar em uma melhora significativa. Esses programas de limpeza de casa, que envolvem a limpeza de diversas superfícies, muitas vezes são recomendados por alergistas para os pacientes com rinite e asma, na tentativa de controlar os aeroalérgenos como mofo e ácaros. Allergy Control Products, Inc. (www.allergycontrol.com) oferece uma linha completa de suplemento para reduzir à exposição dos alergenos.

Capítulo 6

Urticária e Angioedema

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Aspectos clínicos**
- **Fisiopatologia**
- **Avaliação inicial de todos os pacientes com urticária**
- **Urticária aguda**
- **Urticária crônica**
- **Tratamento da urticária**
- **Urticárias físicas**
  - Dermografismo
  - Urticária de pressão
  - Urticária colinérgica
  - Anafilaxia induzida pelo exercício
  - Urticária ao frio
  - Urticária solar
  - Urticárias ao calor, água e vibração
  - Prurido aquagênico
- **Angioedema**
  - Formas adquiridas de angioedema
  - Angioedema hereditário
- **Síndrome de urticária de contato**
- **Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez**
- **Urticária-vasculite**
- **Doença do soro**
- **Mastocitose**

Urticária (também conhecida como *hives* ou *wheals*) é um padrão distinto e comum de reação. Urticárias podem ocorrer em qualquer idade; até 20% da população terá pelo menos um episódio. A urticária pode ser mais comum em pacientes atópicos. Ela é classificada como *aguda* ou *crônica*. Na maioria dos casos é aguda, durando de horas a algumas semanas. Angioedema frequentemente ocorre com urticárias agudas, que é mais comum em crianças e adultos jovens. A urticária crônica (arbitrariamente definida como episódios de urticária com duração de mais de 6 semanas) é mais comum em mulheres na meia-idade.

Devido ao fato de que a maioria das pessoas consegue diagnosticar a urticária e percebe que esta é uma condição autolimitada, muitos não procuram atendimento médico.

A causa da urticária aguda é determinada em muitos casos, mas a causa da urticária crônica é determinada em apenas 5% a 20% dos casos. Pacientes com urticária crônica apresentam um problema frustrante no diagnóstico e manejo clínico. A anamnese é crucial, mas tediosa, e o tratamento é geralmente de suporte e não curativo.

Esses pacientes são frequentemente sujeitos a investigações médicas detalhadas e caras, que muitas vezes não são esclarecedoras. Estudos demonstram o valor de uma história completa e um exame físico detalhado, seguido do uso criterioso de exames laboratoriais na avaliação dos resultados da anamnese e exame físico.

ASPECTOS CLÍNICOS

DEFINIÇÃO. Uma urtica é uma lesão circunscrita, eritematosa ou pálida, edemaciada, não depressível, geralmente pruriginosa que muda em tamanho e forma por extensão periférica ou regressão durante algumas horas ou dias em que a lesão individual existe. A área central, edemaciada (urtica), pode ser pálida em comparação com o eritema em torno da área (rubor).

A evolução da urticária é um processo dinâmico. Novas lesões surgem, assim como as antigas desaparecem. A urticária resulta de uma vasodilatação capilar localizada, seguida por transudação de fluidos ricos em proteínas para o tecido circundante; o processo resolve quando o fluido é reabsorvido lentamente. O edema na urticária é encontrado na derme superficial. As lesões de angioedema não são tão bem demarcadas. O edema no angioedema é encontrado na derme profunda ou subcutâneo/submucosa. Os diagnósticos diferenciais das urticárias podem ser encontrados no Quadro 6-1.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. As lesões variam em tamanho, de 2 a 4 mm, de urticas edemaciadas da urticária colinérgica até uma urtica gigante, uma única lesão que pode abranger uma extremidade. Podem ser redondas ou ovais; quando confluentes, se tornam policíclicas (Figs. 6-1 a 6-8). Uma parte da borda pode não se formar ou ser reabsorvida, dando a aparência de anéis incompletos (Fig. 6-3). A urticária pode ser uniformemente eritematosa ou pálida, ou a borda edemaciada pode ser eritematosa e o restante da superfície pálida. Estas variações de cor geralmente estão presentes em urticárias superficiais; placas mais espessas têm uma cor uniforme (Figs. 6-1 a 6-6).

Urticárias podem ser cercadas por um halo claro ou eritematoso. Placas mais espessas que resultam de transudação maciça de fluido para a derme profunda e o tecido subcutâneo são referidas como angioedema. Estas placas espessas, firmes, assim como as urticárias, podem ocorrer em qualquer superfície da pele, mas normalmente envolvem os lábios, laringe (causando rouquidão ou dor de garganta) e mucosa do trato gastrointestinal (GI) (causando dor abdominal) (Figs. 6-7 e 6-8). Bolhas ou púrpuras podem aparecer em áreas de intenso edema. Púrpuras e descamação podem ocorrer quando as lesões de urticária-vasculite melhoram. Urticas geralmente têm uma distribuição aleatória, mas aquelas suscitadas por estímulos físicos têm aspectos e distribuição característicos.

SINTOMAS. Urticárias coçam. A intensidade varia, e alguns pacientes com uma erupção generalizada podem experimentar pouca coceira. O prurido é mais suave em urticárias profundas (angioedema), já que o edema ocorre em áreas onde há menos terminações nervosas sensoriais em comparação com a superfície da pele.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA URTICÁRIA/ANGIOEDEMA. A classificação clínica de urticária e angioedema é encontrada no Quadro 6-2. A urticária pode ser provocada por mecanismos imunológicos e não imunológicos, bem como estímulos físicos, contato sobre a pele ou vasculites de pequenos vasos. Urticárias comuns e físicas podem coexistir. Angioedema ocorre com ou sem urticária. Angioedema sem urticária pode indicar uma deficiência de inibidor da C1 esterase. A duração da urticária é também um importante aspecto diagnóstico (Quadro 6-3).

Quadro 6-1 Diagnóstico Diferencial das Urticárias

Penfigoide bolhoso (fase urticariforme)
Dermatite herpetiforme
Farmacodermias
Eritema marginatum
Eritema multiforme
Urticária papular
Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez
Doença de Still
Urticária pigmentosa
Urticária vasculite

Retirado de Green JJ, Heymann WR: *Adv Dermatol* 17:141-182, 2001. *PMID: 11758115*

Quadro 6-2 Classificação Clínica de Urticária/Angioedema

Urticárias comuns (as urticárias recorrentes ou episódicas não se enquadram nas categorias abaixo)
Urticária física (definida pelo tipo de fator desencadeante)
- Urticária adrenérgica
- Urticária aquagênica
- Urticária colinérgica
- Urticária ao frio
- Urticária de pressão tardia
- Dermografismo
- Anafilaxia induzida pelo exercício
- Urticária pelo calor localizada
- Urticária solar
- Angioedema vibratório

Urticária de contato (induzida por contato biológico ou químico com a pele)
Urticária-vasculite (definida por vasculite, conforme revelada por biopsia de amostra da pele)
Angioedema (sem urticas)

De Brattan CEH: *J Am Acad Dermatol* 46:645, 2002.

Quadro 6-3 Duração das Urticárias

Tipo de Urticária	Duração
Comum e de pressão tardia	4-36 horas
Física (exceto de pressão tardia)	30 min-2 horas
Contato (pode ter uma fase tardia)	1-2 horas
Urticária-vasculite	1-7 dias

URTICÁRIA



Figura 6-1 A apresentação mais característica são placas vermelhas uniformes e edemaciadas rodeadas por um halo branco fraco. Estas lesões superficiais ocorrem pela transudação de fluido na derme.



Figura 6-2 Placas urticariformes em diferentes fases de formação.



Figura 6-3 Padrão policíclico.



Figura 6-4 A palma inteira é afetada e é muito edemaciada. As lesões se parecem com aquelas do eritema multiforme.

URTICÁRIA

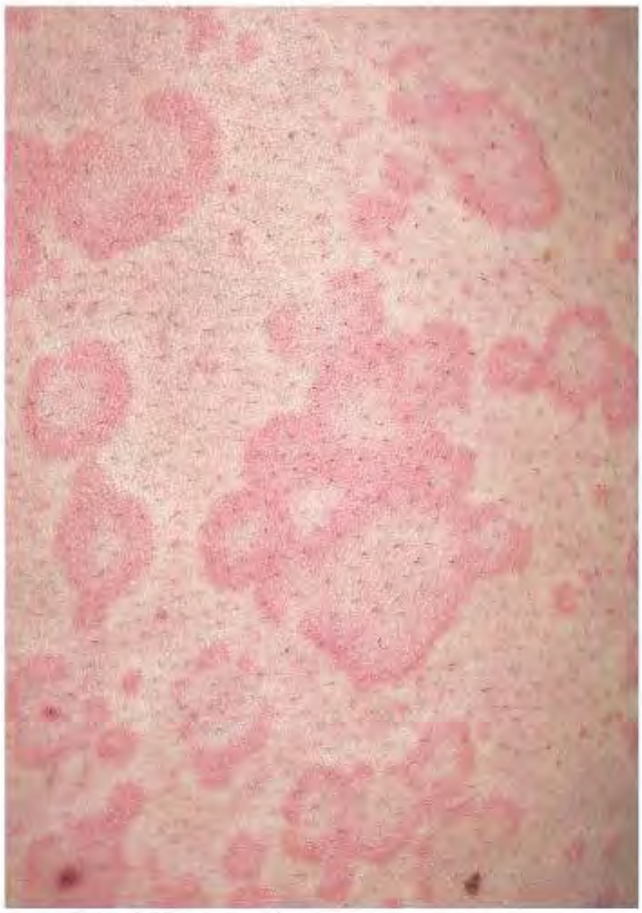


Figura 6-5 Urticas superficiais variam em cor.



Figura 6-6 Urticas tornaram-se mais amplas e confluentes.



Figura 6-7 Angioedema é uma urtica maior e mais profunda do que as mostradas nas Figuras 6-1 a 6-3. É causada por transudação de fluido na derme profunda e tecido subcutâneo. O lábio é um lugar comum de acometimento.



Figura 6-8 Angioedema. Edema intenso de toda a área central do dorso.

FISIOPATOLOGIA

HISTAMINA

A histamina é o mediador mais importante da urticária. Ela é produzida e armazenada nos mastócitos. Existem vários mecanismos para a liberação de histamina via receptores de superfície dos mastócitos. Uma variedade de estímulos imunológicos, não imunológicos, físicos e químicos pode ser responsável pela degranulação de mastócitos e a liberação de histamina na circulação e tecido adjacente. Cerca de um terço dos pacientes com urticária crônica tem autoanticorpos circulantes, imunoglobulinas G (IgG) funcionais liberadores de histamina, que se ligam com os receptores de IgE (Fc épsilon IR) de alta afinidade. A liberação de mediadores de mastócitos pode causar inflamação, acumulação e ativação de outras células, incluindo eosinófilos, neutrófilos e possivelmente basófilos. A histamina causa contração de células endoteliais, que permitem que o fluido vascular entremeie as células através da parede dos vasos, contribuindo para o edema do tecido e a formação de pápulas.

Quando injetada na pele, a histamina produz a "resposta tríplice de Lewis", composta por eritema local (vasodilatação), eritema secundário, caracterizado por estar além da borda do eritema original, e uma urtica produzida pelo extravasamento de fluido da vênula pós-capilar. A histamina induz alterações vasculares por inúmeros mecanismos (Figura 6-9). Os vasos sanguíneos contêm dois (e provavelmente mais) receptores para histamina. Os dois mais estudados são designados H_1 e H_2.

RECEPTORES H_1. Os receptores H_1, quando estimulados por histamina, causam reflexo neurogênico, vasodilatação e prurido. Atuando através de receptores H_1, a histamina provoca contração do músculo liso no aparelho respiratório e gastrointestinal, espirros e prurido pela estimulação sensitiva. Os receptores H_1 são bloqueados pela grande maioria dos anti-histamínicos H_1 clinicamente disponíveis, chamados antagonistas (p. ex., clorfeniramina), que ocupam o local do receptor e evitam o acoplamento da histamina.

RECEPTORES H_2. Quando receptores H_2 são estimulados, ocorre vasodilatação. Receptores H_2 também estão presentes na superfície da membrana celular de mastócitos e, quando estimulados, inibem a produção de histamina. A ativação apenas de receptores H_2 somente aumenta a secreção ácida gástrica. Cimetidina, ranitidina e famotidina são agentes bloqueadores H_2 (anti-histamínicos). Receptores H_2 estão presentes em outros locais. A ativação de ambos os receptores H_1 e H_2 provoca hipotensão, taquicardia, rubor e dor de cabeça. Os agentes bloqueadores H_2 são usados com mais frequência para inibir a secreção de ácido gástrico. São usados ocasionalmente, e, em geral, com um bloqueador H_1, para tratar urticária.

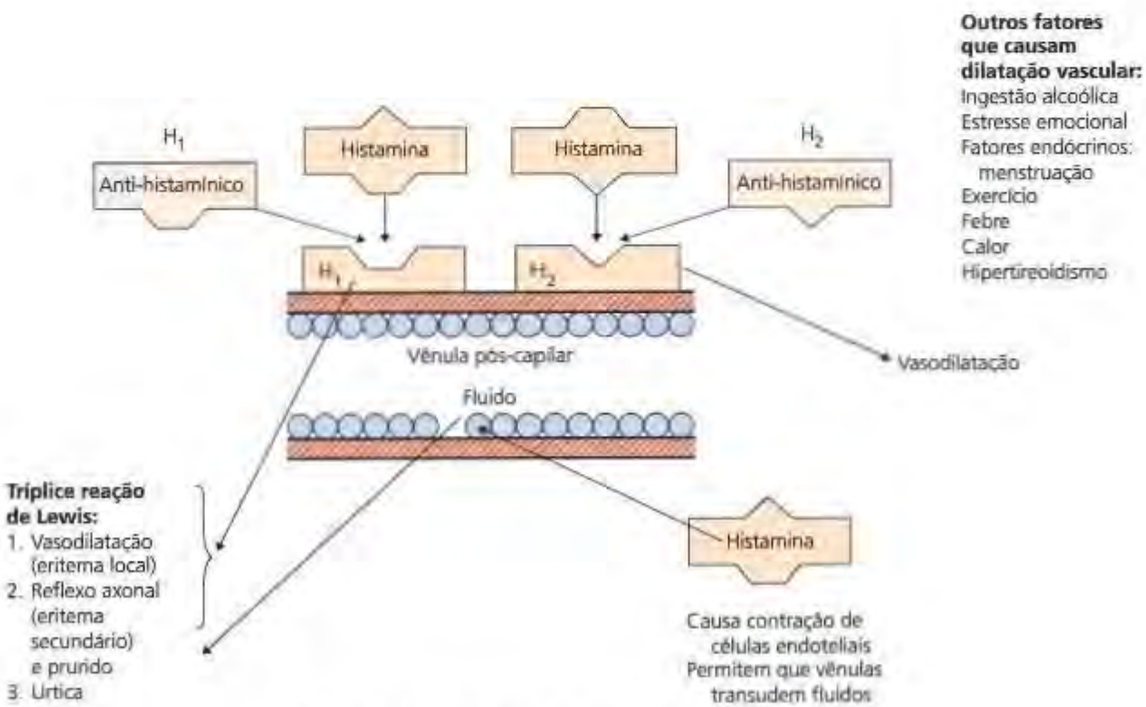


Figura 6-9 Fisiologia da liberação de histamina.

AVALIAÇÃO INICIAL DE TODOS OS PACIENTES COM URTICÁRIA

1. Determinar através do exame cutâneo se o paciente realmente tem urticária, e não picadas de inseto.
2. Excluir a presença de urticária física para evitar uma avaliação desnecessariamente longa. Friccionar o braço com a ponta de um bastão de ponta romba será útil para testar se existe dermografismo.
3. Determinar se as urticárias são agudas ou crônicas. A diferença na duração foi arbitrariamente fixada em 6 semanas. Urticária aguda envolve episódios de urticária que duram menos de 6 semanas. Urticária crônica é composta por episódios recorrentes de urticária generalizada presente durante um período além de 6 semanas.
4. Analisar as causas conhecidas de urticária listadas no Quadro 6-4 (Classificação Etiológica das Urticárias). O conhecimento dos fatores etiológicos ajuda a direcionar a história e o exame físico.

URTICÁRIA AGUDA

Se a urticária esteve presente por menos de 6 semanas, é considerada aguda (Fig. 6-10). A avaliação e o manejo da urticária aguda são descritos no Quadro 6-5. A história e o exame físico devem ser executados, e estudos laboratoriais são selecionados para investigar alterações. A liberação de histamina, que é induzida por alérgenos (p. ex., drogas, alimentos ou polens) e mediada por IgE, é uma causa comum de urticária aguda, e atenção especial deve ser dada a estes fatores durante a avaliação inicial. Não há nenhum estudo laboratorial de rotina para a avaliação de urticária aguda. Uma vez que todas as possíveis causas são eliminadas, o paciente é tratado com anti-histamínicos para suprimir as urticárias e o prurido. Como a urticária resolve espontaneamente na maioria dos pacientes, uma investigação extensa não é aconselhável durante as primeiras semanas de uma erupção de urticária.

CRIANÇAS COM URTICÁRIAS. Alimentos são uma importante etiologia da urticária infantil. Em uma série de casos, representaram 62% dos pacientes, sendo mais frequente que drogas (22%), urticária física (8%) e urticária de contato (8%).

ETIOLOGIA DA URTICÁRIA AGUDA

Urticária aguda é mediada por IgE, por complemento ou não mediada imunologicamente.

REAÇÕES MEDIADAS POR IgE. Reações de hipersensibilidade do tipo I são provavelmente responsáveis pela maior parte dos casos de urticária aguda. Antígenos circulantes como alimentos, medicamentos ou inalantes interagem com IgE ligados à membrana celular para liberar histamina. Alergias alimentares estão presentes em 8% das crianças de menos de 3 anos de idade e em 2% dos adultos. Alergias alimentares são a causa mais comum de anafilaxia. Vespas são a causa mais comum de urticária/anafilaxia induzida pela picada de inseto nos Estados Unidos. Urticária induzida pelo látex é uma reação mediada por IgE.

URTICÁRIA AGUDA MEDIADA POR COMPLEMENTO OU IMUNOCOMPLEXOS. Urticária aguda mediada por complemento pode ser precipitada pela administração de sangue, plasma, imunoglobulinas, medicamentos ou por picadas de insetos. Reações de hipersensibilidade tipo III (reação de Arthus) ocorrem com a deposição de imunocomplexos insolúveis nas paredes dos vasos. Os complexos são compostos de IgG ou IgM com um antígeno como uma droga. A urticária ocorre quando os complexos ligados ativam o complemento para liberar as anafilotoxinas C5a e C3a originadas de C5 e C3. C5a e C3a são potentes liberadores de histamina dos mastócitos. Doença do soro (febre, urticária, linfadenopatia, artralgias e mialgias), urticária-vasculite e lúpus eritematoso sistêmico são doenças nas quais urticárias podem ocorrer como consequência da deposição de imunocomplexos.



Figura 6-10 Urticária aguda. As urticas variam de alguns milímetros a placas grandes e contínuas que podem abranger uma grande área. As placas têm superfícies lisas com bordas curvas ou policíclicas. O grau de eritema varia. O clareamento central ocorre em lesões em expansão.

Quadro 6-4 **Classificação Etiológica das Urticárias**

Alimentos

Peixes, crustáceos e moluscos, nozes, ovos, chocolate, morangos, tomates, carne de porco, leite de vaca, queijo, trigo, levedura

Aditivos alimentares

Salicilatos, corantes (p. ex., tartrazina), benzoatos, penicilina, aspartame (NutraSweet®), * sulfitos

Drogas

Penicilina, aspirina, sulfonamidas e drogas que causam liberação de histamina de causa não imunológica (p. ex., morfina, codeína, polimixina, dextrana, curare, quinina)

Infecções

Infecções crônicas bacterianas (p. ex., seios nasais, dentes, tórax, vesícula biliar, vias urinárias), enterite por *Campylobacter*, infecções fúngicas (p. ex., dermatofitoses, candidíase), infecções virais (p. ex., reação prodrômica da hepatite B, mononucleose infecciosa, coxsackie, protozoários e infestações por helmintos (p. ex., vermes intestinais, malária)

Inalantes

Polens, esporos de mofo, pelos, poeira de casa, aerossóis, químicos voláteis

Doenças sistêmicas

Doença do soro, lúpus eritematoso sistêmico, hipertireoidismo, doença autoimune da tireoide, carcinomas, linfomas, artrite reumatoide juvenil (doença de Still), vasculite leucocitoclástica, policitemia vera, febre reumática, algumas reações de transfusão de sangue

Estímulos físicos (urticárias físicas)

Dermografismo, urticária de pressão, urticária colinérgica, síndrome anafilática induzida pelo exercício, urticária solar, urticária ao frio, urticária ao calor, urticária vibratória, urticária aquagênica

Urticária de contato não imunológica

Plantas (p. ex., urtigas), animais (p. ex., lagartas, água-viva), medicações (p. ex., aldeído cinâmico, composto de 48/80, dimetil sulfóxido)

Urticária de contato imunológica ou de mecanismo duvidoso

Sulfato de amônio usado em alvejantes de cabelos, produtos químicos, alimentos, têxteis, madeira, saliva, cosméticos, perfumes, bacitracina

Doenças de pele

Urticária pigmentosa (mastocitose), dermatite herpetiforme, penfigoide, amiloidose.

Hormônios

Gravidez, crises pré-menstruais (progesterona)

Genética, autossômica dominante (todas raras)

Angioedema hereditário, urticária colinérgica com progressiva surdez, amiloidose dos rins, urticária familiar ao frio, urticária vibratória

De Geha R. *et al.* Buckley CE: *J Allergy Clin Immunol* 92:513, 1993.

*Provavelmente não causa urticária.

Quadro 6-5 **Urticária Aguda — Avaliação e Conduta**

História e exame físico

1. Perguntar ao paciente se ele sabe o que causa as urticárias. Em muitos casos, o paciente determina a causa.
2. Fazer uma anamnese. Ver Quadro 6-4 para etiologias específicas. As drogas são causas comuns em adultos. Infecções virais das vias respiratórias e infecções estreptocócicas são causas comuns nas crianças.
3. Realizar um exame físico.
4. Fazer teste do dermografismo.

Se a etiologia não for determinada pela história, exame físico, e ao provocar dermografismo no braço, pedir testes de laboratório.

Testes laboratoriais

1. Solicitar hemograma com diferencial, velocidade de hemossedimentação (VHS), testes de função hepática e análise de urina.
2. A história e o exame físico podem proporcionar evidências que justifiquem exames complementares. Testar quanto à hepatite A, B, C; mononucleose infecciosa; testes de função da tireoide; anticorpos antitireoide; e anticorpos antinucleares (FAN).

Considere testes alérgicos

1. Testes de puntura: alimentos, medicamentos, aeroalérgenos, veneno de inseto, borracha natural. Com exceção da penicilina, antibióticos têm uma alta taxa de falso-positivo com o teste de puntura.
2. Radioimunoensaio (RAST) de penicilina, succinilcolina, látex de borracha natural.
3. Testes de alimentos: diários de alimentos e dietas de eliminação.
4. Testes de provocação oral de alimentos e aditivos alimentares.

Conduta

1. Evitar alérgenos específicos.
2. Tratar com antagonistas H_1 via oral.
3. Adicionar antagonistas H_2 para casos resistentes.
4. Anafilaxia — epinefrina subcutânea com ou sem anti-histamínicos H_1 e H_2 via parenteral (p. ex., 50 mg de difenidramina e 50 mg de ranitidina). Corticosteroides sistêmicos muitas vezes são úteis.
5. Reações por meio de contrastes intravenosos — tratar com antagonistas H_1 e corticosteroides antes do procedimento.
6. Doentes alérgicos ao látex — administração profilática de corticosteroides antes da cirurgia.
7. Reação de veneno de inseto — dessensibilização, manter sempre por perto seringas pré-carregadas com epinefrina.

LIBERAÇÃO DE HISTAMINA DE CAUSA NÃO IMUNOLÓGICA. Mediadores farmacológicos como a acetilcolina, opiáceos, polimixina B e morangos reagem diretamente com mediadores ligados à membrana celular, com a liberação de histamina. Aspirina/AINEs causam uma liberação de histamina de causa não imunológica. Os pacientes com sensibilidade a aspirina/AINEs podem ter um histórico de rinite alérgica ou asma. A urticária pode ser causada por alimentos que contêm histamina. Peixes da família *Scombroidea* acumulam histamina durante seu processamento. O mecanismo de urticária/anafilaxia relacionadas com radiocontraste é desconhecido. A incidência varia de 3,1% com agentes mais novos, de osmolaridade mais baixa, a 12,7% com agentes mais antigos e com osmolaridade mais elevada. Atopia é um fator de risco para desenvolver urticária após exposição a radiocontrastes. As urticárias físicas podem ser induzidas

por mecanismos de estimulação direta dos receptores da membrana celular e imunológicos.

URTICÁRIA CRÔNICA

Pacientes que têm uma história de urticária com duração de 6 ou mais semanas são classificadas como tendo urticária crônica (UC). A etiologia é frequentemente pouco clara. A morfologia é semelhante à da urticária aguda (Fig. 6-11). A UC é mais comum em mulheres de meia-idade e é pouco frequente em crianças. Lesões individuais permanecem por menos de 24 horas e qualquer superfície da pele pode ser afetada. O prurido é pior durante a noite. Queixas respiratórias e gastrointestinais são raras. Angioedema ocorre em 50% dos casos. Angioedema associado à urticária crônica difere do angioedema hereditário em que raramente a laringe é afetada. Pacientes com UC podem experimentar urticária física. Os sintomas continuam durante semanas, meses ou anos. Urticária de pressão, urticária crônica e angioedema frequentemente ocorrem no mesmo paciente. Em um estudo, urticária de pressão tardia esteve presente em 37% dos pacientes com urticária crônica. Aspirina/anti-inflamatórios não esteroides, penicilina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), opiáceos, álcool, doenças febris e estresse exacerbam a urticária.

PATOGÊNESE

Urticária crônica decorre da liberação cutânea de histamina pelos mastócitos. Em contraste com a urticária aguda, gatilhos exógenos não são encontrados na maioria dos casos. Em muitos deles, a urticária crônica pode ser uma doença inflamatória imunomediada. A liberação pode ser induzida por imunoglobulinas E específicas (IgE), componentes de ativação do complemento, peptídeos endógenos, endorfinas e encefalinas. Mais de 30% dos pacientes com urticária crônica têm fenômenos autoimunes caracterizados por testes cutâneos do soro autólogo positivo, anticorpos para a subunidade alfa do receptor de alta afinidade da IgE do basófilo e para IgE, além de doenças autoimunes da tireoide. A avaliação e o manejo da urticária crônica são descritos no Quadro 6-6.



Figura 6-11 Urticária crônica. Urticas podem ter a mesma configuração e intensidade da urticária aguda. Este paciente tem urticas vermelhas com bordas bem definidas arredondadas, ovais e anulares. O clareamento central é altamente característico da urticária.

O paciente deve entender que o curso desta doença é imprevisível; pode durar meses ou anos. Durante a avaliação, o paciente deve ser informado de que os anti-histamínicos irão diminuir o desconforto. O paciente deve também ser comunicado de que, embora a avaliação possa ser demorada e muitas vezes infrutífera, na maioria dos casos a doença termina espontaneamente. Os pacientes que compreendem a natureza desta doença não ficam desanimados tão facilmente, nem ficam à procura de diversos médicos, buscando uma cura.

Existem vários estudos na literatura sobre urticária crônica. Muitos demonstram que, se a causa não for encontrada depois da história e exame físico, há pouca possibilidade de ela ser determinada. É tentador solicitar testes laboratoriais, tais como os níveis de anticorpos antinucleares (FAN) e exames de fezes buscando ovos e parasitas em um esforço para ser minucioso, mas resultados de estudos não oferecem suporte a essa abordagem. Existem certos exames e procedimentos que podem ser considerados quando a primeira avaliação não foi esclarecedora.

EXCLUIR URTICÁRIAS FÍSICAS. Urticárias físicas não reconhecidas (pág. 194) podem representar aproximadamente 10% dos casos de urticária crônica. Em um grande estudo, urticárias físicas estavam presentes em 71% dos pacientes com urticária crônica: 22% tinham dermografismo imediato, 37% tinham urticária de pressão tardia, 11% tinham urticária colinérgica, e 2% tinham urticária ao frio.

A presença de urticária física deve ser excluída pela história e testes adequados (Tabela 6-2) antes de um longo programa de tratamento e avaliação. Dermografismo é o tipo mais comum de urticária física; ele começa de repente após uma terapia medicamentosa ou uma doença viral, dura por meses ou anos e é resolvido espontaneamente. Placas que aparecem depois de um atrito sobre o braço do paciente provam o diagnóstico.

DOENÇA AUTOIMUNE DA TIREOIDE. Há uma significativa associação entre urticária crônica e doença autoimune da tireoide (tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, bócio multinodular tóxico). Autoimunidade da tireoide foi encontrada em 12% dos 140 pacientes consecutivamente vistos com urticária crônica em uma série; 88% eram mulheres. A maioria dos pacientes com autoimunidade da tireoide é assintomática e tem função da tireoide normal ou apenas ligeiramente anormal. Diretrizes para avaliação e tratamento de urticárias relacionadas à tireoide são apresentadas no Quadro 6-7.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da urticária crônica inclui doenças que têm lesões que simulam urticária (Tabela 6-1). Essas muitas vezes possuem lesões urticariformes fixas, que têm algumas características atípicas, como duração superior a 24 horas, relativa falta de prurido ou alterações epiteliais (p. ex., hiperpigmentação, hipopigmentação, vesículas ou bolhas, ou descamação). *PMID: 18426134*

MUDANÇA DE AMBIENTE. Como o ambiente é constituído por diversos antígenos, os pacientes devem considerar um período

Quadro 6-6 **Urticária Crônica — Avaliação e Conduta**

1. UC é um diagnóstico de exclusão

Determinar que as lesões são urticas e não picadas de insetos (Tabela 6-1 para o diagnóstico diferencial). As lesões de picada de inseto duram mais de 24 horas. As urticas duram menos de 24 horas. A maioria das placas de urticária é maior do que 2 cm. Atritar o braço do paciente para afastar dermografismo.

2. Anamnese

Hora exata de início
Medicação
Alimento e bebida
Duração
Aguda — dias ou poucas semanas
Crônica — mais de 6 semanas
Tempo de aparecimento
Hora do dia
Época do ano
Constante — alimentos, doenças sistêmicas
Sazonal — Alergia respiratória
Ambiente
Exposição ao pólen, produtos químicos
Domiciliar — melhora dos sintomas no trabalho ou em férias
Trabalho — contato ou inalação de substâncias químicas
Aparência física depois de estímulos (urticária física)
Atrito, pressão, exposição ao sol, frio, exercício
Associadas a artralgia e febre
Artrite reumatoide juvenil, febre reumática, doença do soro, lúpus eritematoso sistêmico, urticária vasculite, hepatites virais.
Duração de cada lesão
Menos de 1 hora — urticárias físicas, urticária típica
Menos de 24 horas — típicas urticárias
Mais de 25 horas — urticária vasculite; descamação e púrpura com as lesões desaparecendo

3. Exame físico

Atritar o braço para avaliar dermografismo e excluir outros tipos de urticária física.
Tamanho
Urticas pequenas — Urticária colinérgica, picadas
Placa — a maioria dos casos
Espessura
Superficial — a maioria dos casos
Profunda — angioedema
Distribuição
Generalizada — inalantes, ingestantes, doença sistêmica
Localizada — urticárias físicas, urticária de contato
Fontes de infecção
Sinusite e gengivite
Cistite, vaginite, prostatite
Avaliação pelo dentista
Corrigir os dentes com cárie
Tratar a doença periodontal
Doença sistêmica, exame de tireoide, sintomas biliares.
Se a etiologia não é determinada pela história, exame físico e ao atritar o braço, então consideram-se os testes de laboratório.

Testes laboratoriais

1. Testes iniciais de triagem são: hemograma com diferencial, velocidade de sedimentação de eritrócitos (VHS), testes de função hepática, exames de urina e estudos para confirmar os achados da história e exame físico.
2. Solicitar testes de triagem da função da tireoide e autoimunidade da tireoide (tireoide microssomial e anticorpos antitireoglobulina), especialmente em mulheres ou nos doentes com história familiar de doença da tireoide ou outras doenças autoimunes.
3. Eosinofilia sugere drogas, alimentos ou causas parasitárias.
4. Leucocitose sugere infecção crônica.
5. Pedir FAN e VHS para pacientes com sintomas de doenças do tecido conjuntivo
6. Radiografias dos seios da face.
7. Testes provocativos de alimentos.
8. Testes de alimentos: usar diários de alimentos e dietas de eliminação.
9. Realizar biopsia de lesão de urticárias com duração maior de 36 horas (excluir urticária-vasculite), febre, artralgias, VHS elevado, petéquias.
10. Pedir C4 apenas para pacientes com angioedema (não para pacientes com urticárias).

Conduta (Quadro 6-8)

1. Anti-histamínicos H_1 de segunda geração: cetirizina (Zyrtec®), loratadina (Claritin®), fexofenadina (Allegra®). Doses mais elevadas do que as sugeridas pelos fabricantes podem ser necessárias (p. ex., 20-40 mg de cetirizina por dia em vez de 10 mg). Efeitos colaterais sedativos aumentam com doses maiores.
2. Adicionar antagonistas de H_2 se agentes H_1 não forem eficazes no controle.
3. Hidroxizina ou doxepina são mais sedativos e podem ser adicionados à noite. Doxepina pode interagir com outras drogas que são metabolizadas pelo sistema do citocromo P 450 (p. ex., cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina).
4. Corticosteroides sistêmicos (cursos curtos) podem ser usados para fornecer alívio temporário.
5. Suspender vitaminas, laxantes, antiácidos, creme dental, cigarros, gomas de mascar, soluções de limpeza doméstica, aerossóis, cosméticos e todos os produtos de higiene
6. Suspender frutas, tomate, nozes, ovos, crustáceos e moluscos, chocolate, álcool, leite, queijo, pão, bebidas diet, *junk* food.
7. Considerar uma dieta altamente restrita, com cordeiro, arroz e sal (raramente eficaz).
8. Considerar o tratamento empírico com antibióticos. Considerar a erradicação do *H. pylori* em pacientes com infecção.
9. Antagonistas de receptor dos leucotrienos — zafirlucaste (Accolate® de 10 mg, 20 mg) e montelucaste (Singulair® 10 mg/dia) — podem ser eficazes, especialmente em combinação com anti-histamínicos. Antagonistas de receptor dos leucotrienos podem impedir as exacerbações graves de urticária/angioedema que surgem após o uso de anti-inflamatórios não esteroidais em alguns pacientes com urticária crônica.
10. Ciclosporina — pacientes com urticária crônica grave e incessante que responderam mal aos anti-histamínicos respondem a ciclosporina 4 mg/kg diariamente, em combinação com cetirizina 20 mg por dia.

Tabela 6-1 Diagnóstico Diferencial da Urticária Crônica	
Lúpus eritematoso cutâneo	Lúpus eritematoso cutâneo pode apresentar lesões urticáriais que queimam em vez de coçar.
Urticária/vasculite	Vasculite leucocitoclástica de pequenos e médios vasos, pápulas urticadas; até 40% têm angioedema. Lesões dolorosas ou em queimação, duração de vários dias, curaram com despigmentação ou púrpura. Urticária-vasculite é um prenúncio da doença mais ativa.
Urticária pigmentosa	Pigmentação alaranjada a castanho-escuro. Urticária produzida ao atritar a pele; poupa a face, o couro cabeludo, as palmas das mãos e plantas dos pés.
Síndrome de Sweet	Mulheres de 30 a 50 anos de idade, febre aguda, leucocitose, placas urticária-símile que podem se assemelhar a urticária, mas são mais persistentes. Algumas lesões são cravejadas com pápulas.
Erupção fixa de droga	As lesões ocorrem no mesmo local (ou locais) com cada nova exposição ao agente agressor. Máculas eritematosas tornam-se edemaciadas e desenvolvem hiperpigmentação.
Penfigoide bolhoso	Nesta doença autoimune com bolhas subepidérmicas, bolhas aparecem nas placas urticariformes.
Muckle-Wells (síndrome de urticária-surdez-amiloidose)	Os sintomas incluem lesões de urticária recorrentes, febre, artralgia, artrite, mal-estar, conjuntivite, perda de audição neurossensorial, amiloidose secundária.
Síndrome neurológica cutânea articular infantil crônica (surgimento neonatal de doença inflamatória multissistêmica)	Características incluem: (1) sintomas cutâneos de aparecimento neonatal, (2) meningite crônica, (3) manifestações nas articulações com febre recorrente e inflamação.
Síndrome de Schnitzler	Os sintomas incluem urticária crônica, não pruriginosa, febre, artralgias ou artrite, dor óssea, linfadenopatia, gamopatia por IgM.

Quadro 6-7 **Diretrizes para Avaliação e Tratamento da Urticária Crônica Relacionada com Doenças da Tireoide**

1. Pesquisar por autoimunidade da tireoide através do teste de tireoide antimicrossomal e anticorpos tireoglobulina, especialmente em mulheres (relação mulher/homem de 7:1), ou nos doentes com história familiar de doença da tireoide ou outras doenças autoimunes.
2. A administração de hormônio tireoidiano pode aliviar a urticária crônica e/ou angioedema em determinados pacientes.

Se os pacientes com autoimunidade da tireoide documentada não forem responsivos à terapia padrão para urticária crônica e/ou angioedema, considere o uso de levotiroxina se os pacientes tiverem hipotireoidismo ou eutireoidismo. Uma dose adequada inicial é de 1,7 mcg/kg por dia.

3. O nível de hormônio estimulante da tireoide deve ser monitorado por 4-6 semanas após o início do tratamento, mantendo sempre no limite inferior da normalidade, para garantir que o paciente não fique hipertireoideo.
4. Se não houver resposta ao tratamento após 8 semanas de administração, a levotiroxina deve ser descontinuada.
5. Depois de ter havido remissão pelo menos 1 a 2 meses, a levotiroxina deve ser descontinuada. Se houver reincidência da urticária crônica e /ou angioedema, o hormônio pode ser readministrado, com uma expectativa de que a maioria dos pacientes será novamente responsiva ao tratamento.

De Heymann WR: *J Am Acad Dermatol* 40(2 Pt1):229, 1999.

experimental de 1 ou 2 semanas de afastamento de casa e trabalho, de preferência com uma mudança geográfica.

DIETA ALTAMENTE RESTRITIVA. Uma dieta altamente restrita pode ser tentada. Os pacientes são alimentados com carneiro, arroz, açúcar, sal e água por 5 dias. A ocorrência de novas urticárias depois de 3 dias sugere que os alimentos não têm nenhum papel. Se as urticárias desaparecerem, um novo alimento é reintroduzido todos os dias até as urticárias aparecerem.

TRATAMENTO DE INFECÇÕES OCULTAS. Os pacientes eventualmente respondem aos antibióticos, mesmo na ausência de infecção clínica. Considere a erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com infecção.

BIOPSIA DE PELE. Reações urticáriais exibem um amplo espectro de formas, que vão desde uma leve resposta dérmica inflamatória a uma verdadeira vasculite. Pacientes com urticárias, que são características de urticária-vasculite, devem fazer uma biopsia da urticária. Estas ardem, em vez de coçarem, e duram mais do que 24 horas.

Edema dérmico, dilatação vascular e linfática ocorrem. Aumento do número de linfócitos e eosinófilos ocorre em pacientes com urticária aguda e naqueles com urticária de pressão tardia. Os números de mastócitos são mais elevados na derme da pele afetada e não afetada de todos os pacientes com urticária. Infiltrados mononucleares são mais pronunciados na urticária ao frio e na urticária crônica.

TRATAMENTO DA URTICÁRIA

O Quadro 6-8 lista os medicamentos utilizados para tratar a urticária.

Abordagem terapêutica

TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA

Anti-histamínicos H_1 não sedantes (p. ex., Allegra® 180 mg por dia) são a primeira escolha de tratamento. Antigos anti-histamínicos H_1 sedantes são mais eficazes e assim devem ser usados para tratar urticária grave (p. ex., 100 a 200 mg de hidroxizina ou difenidramina por dia). Para pacientes com angioedema grave (envolvendo a face, língua e laringe), difenidramina é particularmente eficaz.

Os pacientes acostumam-se com os efeitos sedativos depois de uma semana, mas o desempenho deles na direção de automóveis continua prejudicado. Antagonistas do receptor H_2 têm poucos efeitos colaterais e podem ser úteis como terapia adjuvante. Antagonistas de leucotrienos são considerados seguros e são uma boa opção terapêutica, mas doença grave pode exigir prednisona. Muitos regimes foram sugeridos.

Uma abordagem é começar a prednisona com 15 a 20 mg pela manhã e gradualmente reduzir para 2,5 a 5,0 mg a cada 3 semanas, dependendo da resposta do paciente, e interromper após 4 a 5 meses. Efeitos colaterais são minimizados com uma dieta criteriosa e exercícios. Alguns pacientes necessitam de uma combinação de todas estas medicações.

Pacientes que não respondam a nenhuma destas abordagens podem se beneficiar com imunoterapia com 200 a 300 mg de ciclosporina por dia ou metotrexato.

ANTI-HISTAMÍNICOS. Para a maioria dos pacientes, urticárias agudas e crônicas podem ser controladas com os anti-histamínicos.

MECANISMO DE AÇÃO. Os anti-histamínicos controlam a urticária por inibição da vasodilatação e perda de fluido pelos vasos. Anti-histamínicos não bloqueiam a liberação de histamina. Se a histamina for liberada antes da tomada de um anti-histamínico, os receptores serão ocupados e o anti-histamínico não terá nenhum efeito.

Início do tratamento. Anti-histamínicos são o tratamento inicial preferido de urticária e angioedema. Cetirizina, loratadina ou fexofenadina são agentes de primeira linha e utilizados uma vez por dia. Doses mais elevadas do que as sugeridas pelos fabricantes podem ser necessárias; consulte o quadro sobre medicamentos para urticária (Quadro 6-8). Pacientes com sintomas diurnos e noturnos podem ser tratados com terapia de combinação. Esses pacientes podem ser tratados com um anti-histamínico pouco sedativo na parte da manhã (p. ex., loratadina 10 mg, ou fexofenadina 180 mg ou cetirizina 10 a 20 mg) e um anti-histamínico sedante (p. ex., hidroxizina 25 mg) à noite. Cetirizina pode ser levemente sedativo. Doxepina é uma medicação alternativa para antes de dormir, especialmente para pacientes deprimidos ou ansiosos. A dose inicial é de 10 a 25 mg. Aumentar a dose gradualmente até 75 mg para um tratamento otimizado. Alguns pacientes com urticária crônica podem responder quando um antagonista do receptor H_2, como a cimetidina, é adicionado aos anti-histamínicos convencionais. Esta é uma opção em casos refratários.

Efeitos adversos. Os anti-histamínicos são estruturalmente semelhantes à atropina; assim, eles produzem efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais semelhantes à atropina, tais como: boca seca, visão turva, obstipação intestinal e tontura. Anti-histamínicos de primeira geração (antagonistas do receptor H_1) como clorfeniramina, hidroxizina e difenidramina atravessam a barreira hematoencefálica e produzem sedação. Ocorre uma grande variação individual em resposta aos efeitos colaterais. Anti-histamínicos podem produzir estimulação em crianças, especialmente nas idades de 6 a 12 anos.

Administração em longo prazo. A utilização prolongada de antagonistas H_1 não leva à autoindução do metabolismo hepático. A eficácia do bloqueio do receptor H_1 não diminui com o uso prolongado. Tolerância aos efeitos adversos do sistema nervoso central pode ou não ocorrer.

Anti-histamínicos H_1 e H_2. A maioria dos anti-histamínicos disponíveis é de antagonista H_1 (isto é, eles competem com os receptores H_1). Cimetidina, ranitidina e famotidina são antagonistas H_2 que são usados principalmente para o tratamento da hiperacidez gástrica. Cerca de 85% dos receptores de histamina na pele são do subtipo H_1, 15% são receptores H_2. A adição de um antagonista do receptor H_2 junto com um antagonista do receptor H_1 amplia a inibição da reação caracterizada pela formação de placa de urticária com eritema ou reação edema e eritema (*wheal-and-flare*), uma vez que o bloqueio do receptor H_1 tem sido maximizado. Parece que a combinação de anti-histamínicos H_1 e H_2 proporcionaria melhores efeitos. Os resultados dos estudos são conflitantes, mas em geral mostram que a combinação não é muito mais eficaz do que um agente bloqueador H_1 usado sozinho.

Anti-histamínicos H_1 de primeira geração (sedantes). Os anti-histamínicos H_1 de primeira geração são divididos em cinco classes (Quadro 6-8). Eles são lipofílicos, atravessam a barreira hematoencefálica e causam sedação, ganho de peso e efeitos anticolinérgicos, incluindo boca seca, visão turva, obstipação intestinal e retenção urinária. O metabolismo ocorre no sistema do citocromo P 450 (CYP) hepático. Em pacientes com doença hepática, ou em pacientes que estão tomando inibidores CYP 3A4, como a eritromicina ou cetoconazol, a meia-vida plasmática pode ser prolongada. Os antagonistas H_1 suprimem a urtica causada pela histamina. Os anti-histamínicos dados durante ou após o aparecimento de uma urticária são menos eficazes. Eles impedem as urticas, ao invés de tratá-las.

Anti-histamínicos H_1 de segunda geração (pouco sedantes). Os anti-histamínicos de segunda geração não são lipofílicos e não cruzam facilmente a barreira hematoencefálica. Causam pouca sedação e pouca ou nenhuma atividade anticolinérgica.

Quadro 6-8 **Medicamentos para Tratamento da Urticária**

Droga	Dose inicial (adulto)	Dose máxima* (adulto)	Formulação líquida	Formulação em cápsulas
Antagonistas de Receptor H_1 Não sedante*				
Fexofenadina (Allegra®)	180 mg/dia	180 mg, 2 vezes ao dia	—	30, 60, 180 mg
Desloratadina (Clarinex®)	5 mg/dia	10 mg/dia		5 mg
Loratadina (Claritin®)	10 mg/dia	20 mg, 2 vezes ao dia	5 mg/5 mL	10 mg
Cetirizina (Zyrtec®)	10 mg/dia	10 mg, 2 vezes ao dia	5 mg/5 mL	5, 10 mg
Carbinoxamina (Palgic®)	4 mg/dia	4-8 mg, 3-4 vezes ao dia. Contraindicado para crianças < 3 anos de idade	4 mg/5 mL	4 mg
Levocetirizina (Xyzal®)	5 mg/dia	5 mg	2,5 mg/5 mL	5 mg
Sedantes				
Hidroxizina (Atarax®)	10 mg, 4 vezes ao dia	50 mg, 4 vezes ao dia Suspensão 25 mg/5 mL	10 mg/5 mL	10, 25, 50, 100 mg
Difenidramina (Benadryl®)	25 mg, 2 vezes ao dia	50 mg, 4 vezes ao dia	Elixir 12,5 mg/5 mL Xarope 6,25 mg/5 mL	25, 50 mg; pastilha de 12,5 mg
Ciproeptadina (Periactin®)	4 mg, 4 vezes ao dia	8 mg, 4 vezes ao dia	2 mg/5 mL	8 mg
Antagonistas dos Receptores H_2				
Cimetidina (Tagamet®)	400 mg, 2 vezes ao dia	800 mg, 2 vezes ao dia	300 mg/5mL	200, 300, 400, 800 mg
Ranitidina (Zantac®)	150 mg, 2 vezes ao dia	300 mg, 2 vezes ao dia	75 mg/5mL	150, 300 mg
Famotidina (Pepcid®)	20 mg, 2 vezes ao dia	40 mg, 2 vezes ao dia	40 mg/5mL	20, 40 mg
Antagonistas dos Receptores H_1 e H_2				
Doxepin (Sinequan®)	10 mg, 4 vezes ao dia	50 mg, 4 vezes ao dia	10 mg/mL	10, 25, 50, 75, 100, 150 mg
Corticosteroides				
Prednisona	20 mg, todos os dias, com redução gradual	Muitos outros esquemas posológicos	5 mg/5 mL	2,5, 5, 10, 20, 50 mg
Metilprednisolona (Medrol®)	16 mg todos os dias, com redução gradual	Muitos outros esquemas posológicos	—	2, 4, 8, 16, 24, 32 mg
Antagonistas dos Leucotrienos		—	—	
Zarfilucaste (Accolate®)	20 mg, 2 vezes ao dia	—	—	10, 20 mg
Montelucaste (Singulair®)	10 mg por dia	—	—	4 mg e 5 mg, mastigáveis; 10 mg
Epinefrina	Injeção			
Ana-Guard®(1:1000)	0,3 mL/ SC			
EpiPen® (1:1000)	0,3 mg/ dose			
EpiPen Jr® (1:2000)	Crianças < 12 anos: 0,15 mg/ dose			
Imunoterapia				
Ciclosporina	2-3 mg/ kg/ dia	4-6 mg/kg diariamente	100 mg/mL	25, 50, 100 mg
Metotrexato	2,5 mg VO 2 vezes ao dia por 3 dias na semana	5 mg VO 2 vezes ao dia por 3 dias da semana	25 mg/mL	2,5 mg

*Dosagens mais elevadas do que as recomendadas pelo fabricante podem ser necessárias para o máximo efeito terapêutico.

Fexofenadina (Allegra®). Fexofenadina em dose única de 180 mg ao dia ou 60 mg duas vezes ao dia é a dose recomendada no tratamento da urticária. Ajuste de dose não é necessário em idosos ou doentes com leve disfunção renal ou hepática. Fexofenadina pode oferecer a melhor combinação de eficácia e segurança dentre todos os anti-histamínicos não sedantes.

Cetirizina (Zyrtec®). Cetirizina é um metabólito da hidroxizina, um anti-histamínico H_1 de primeira geração. Alguns pacientes sentem sonolência após uma dose de 10 mg. A dose para um adulto é de 10 mg por dia. Uma dose reduzida (5 mg/dia) é recomendada em pacientes com comprometimento renal ou hepático. Não são relatadas interações medicamentosas, e não há nenhuma cardiotoxicidade. Uma dose maior do que o recomendado pode ser necessária.

Loratadina (Claritin®). Loratadina é de ação prolongada. Uma dose de 10 mg suprime o edema por até 12 horas; o efeito dura mais tempo após uma dose maior. Uma dose reduzida pode ser necessária em pacientes com doença crônica do fígado ou renal. Não há nenhuma interação adversa significativa. Uma forma especial da medicação, Redtabs® (10 mg), rapidamente se desintegra na boca. Uma dose mais elevada do que a recomendada pode ser necessária.

Desloratadina (Clarinex®, Desalex®, no Brasil). Desloratadina é um ativo metabólito da loratadina. Uma dose de 5 mg por dia é eficaz. Não existe evidência de que oferece qualquer vantagem sobre a loratadina.

Anti-histamínicos tricíclicos (Doxepina). Antidepressivos tricíclicos são potentes bloqueadores dos receptores H_1 e H_2 da histamina. O mais potente é a doxepina. Quando tomada em doses entre 10 e 25 mg, três vezes ao dia, a doxepina é eficaz para o tratamento de urticária crônica idiopática. Alguns efeitos colaterais ocorrem com esta dose baixa. Doses maiores podem ser toleradas se tomadas à noite. Doxepina é uma boa alternativa para pacientes com urticária crônica que não são controladas com anti-histamínicos convencionais e para pacientes que sofrem de ansiedade e depressão associada à urticária crônica. Letargia é comumente observada, mas diminui com o uso continuado. Boca seca e constipação também são comumente observadas. Doxepina pode interagir com outras drogas que são metabolizadas pelo sistema do citocromo P450 (p. ex., cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina).

EPINEFRINA. Urticária grave ou angioedema requerem epinefrina. Soluções de epinefrina têm um efeito de início rápido, mas com curta duração da ação. A dosagem para adultos é uma solução 1:1000 (0,2 a 1,0 mL), aplicada via subcutânea ou por via intramuscular; a dose inicial é geralmente 0,3 mL. A suspensão de epinefrina fornece um efeito rápido e prolongado (até 8 horas). Para os adultos, 0,1 a 0,3 mL da suspensão 1: 1.000 é dada por via subcutânea.

AGENTES DE SEGUNDA LINHA

CORTICOSTEROIDES ORAIS. Muitos pacientes com urticária crônica e angioedema terão pouca resposta, até mesmo com uma combinação de bloqueadores dos receptores H_1 e H_2. Os corticosteroides orais devem ser considerados para estes casos refratários. Devido a sua toxicidade, os corticosteroides são reservados para as falhas dos anti-histamínicos ou para os casos mais graves. Eles são confiáveis e eficazes e não têm o potencial de causar remissão com a suspensão das drogas. Prednisona 40 mg/dia em uma única manhã ou 20 mg duas vezes ao dia é eficaz na maioria dos casos. Outra abordagem é prescrever 30 comprimidos de 20 mg em esquema de administração descrito a seguir: o paciente recebe 5 dias de 60 mg, 5 dias de 40 mg e 5 dias de 20 mg com a medicação sendo tomada uma vez pela manhã. Outros responderão a prednisona 20 mg todos os dias com uma redução gradual.

MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS. Modificadores de leucotrienos podem causar melhora em alguns casos de urticária crônica resistente aos anti-histamínicos. A excelente segurança, a não necessidade de acompanhamento, nos casos de montelucaste e zafirlucaste, e a ampla disponibilidade tornam os modificadores de leucotrienos os agentes alternativos preferidos. Montelucaste, zafirlucaste e zileuton foram estudados. A resposta pode levar dias a semanas. Ensaios controlados randomizados mostram que zafirlucaste e montelucaste isoladamente ou em combinação com anti-histamínicos são eficazes, mas também foram publicados vários estudos negativos. Montelucaste demonstrou ser eficaz para pacientes com urticária crônica exacerbada por AINEs. Pacientes com teste cutâneo do soro autólogo positivo (ASST) podem ter melhores respostas aos modificadores de leucotrienos. Experiências em urticárias físicas também têm sido promissoras.

DAPSONA. Pequenos estudos demonstram excelente resposta clínica com dosagens que variam de 25 mg/dia a 100 mg/dia. A resposta pode ser bastante rápida, mas alguns pacientes exigem várias semanas para observar melhoria. Deve-se monitorar para uma pequena e previsível diminuição do nível de hemoglobina. A droga é geralmente bem tolerada. Existe a possibilidade de remissão sustentada após a interrupção da droga. Obter nível sérico de G6PD para evitar anemia hemolítica grave em pacientes com deficiência desta enzima.

INIBIDORES DA CALCINEURINA. Ciclosporina pode ser uma alternativa eficaz em alguns pacientes com urticária crônica insensíveis aos tratamentos convencionais e pode ser considerada, caso os modificadores de leucotrienos e dapsona falharem. Os pacientes com doença grave incessante, que respondem mal a anti-histamínicos, podem responder a 4 mg/kg, diariamente, de ciclosporina durante 4 semanas. Pacientes que precisavam inicialmente de altas doses de glicocorticoides e com uma longa história clínica são menos receptivos ao tratamento com ciclosporina.

AGENTES DE TERCEIRA LINHA

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA. Respostas variando de remissão completa e duradoura a benefícios modestos e transitórios são relatadas. A resposta parece ser rápida. A dose ideal e o número de infusões são incertos. Apenas relatos de casos e pequenas séries de pacientes são descritos.

METOTREXATO. Metotrexato pode ser considerado nos casos resistentes de urticária. Relatos de casos e uma pequena série de pacientes demonstraram benefício no prazo de 1 a 2 semanas após o início do metotrexato. Como os efeitos adversos podem ser graves, o monitoramento frequente é necessário. Metotrexato deve ser reservado para casos difíceis em que outros agentes alternativos falharam. Metotrexato 10 a 15 mg semanalmente ou 2,5 mg duas vezes ao dia durante 3 dias da semana seria uma dose inicial adequada.

CUIDADOS LOCAIS. O prurido é controlado com banhos mornos, banhos mornos de aveia (Aveeno®), loções refrescantes que contêm mentol (loção de Sarna®) e loções tópicas de pramoxina (Itch X®). Evitar fatores que aumentam o prurido (p. ex., aspirina, álcool, roupas elásticas apertadas, tecidos ásperos como a lã).

URTICÁRIAS FÍSICAS

Urticárias físicas são induzidas por estímulos físicos e externos e geralmente afetam adultos jovens. Mais de um tipo de urticária física pode ocorrer em um indivíduo. Testes de provocação confirmam o diagnóstico. Durante o exame inicial, o médico deve determinar se as urticárias são causadas por estímulos físicos (Tabela 6-2). Pacientes com estas distintas urticárias podem ser poupados de uma avaliação laboratorial detalhada; eles simplesmente necessitam de uma explicação de sua condição e seu tratamento. Urticárias físicas não reconhecidas podem representar cerca de 20% dos casos de urticária crônica. Um grande fator distintivo das urticárias físicas é que os sintomas são breves, durando apenas de 30 a 120 minutos. Na urticária comum, lesões individuais podem durar de horas a alguns dias. A única exceção entre as urticárias físicas é a urticária de pressão, na qual o edema pode durar várias horas. A maior parte das urticárias físicas persiste durante cerca de 3 a 5 anos, ou mais.

Dermografismo

Também conhecido como "escrita na pele ou urticária factícia", o dermografismo é a urticária física mais comum, ocorrendo em algum grau em cerca de 5% da população. Coçar, secar-se com toalhas, ou outras atividades que produzem traumas de pele menores induzem à coceira e a urticas. O início é geralmente repentino; pacientes jovens são afetados mais comumente. A tendência a ter dermografismo sintomático dura semanas a meses, ou anos. Esta condição tem um curso médio de 2 a 3 anos antes de ser curada espontaneamente. Pode ser precedido por uma infecção viral, terapia antibiótica (especialmente penicilina) ou estresse emocional, mas, na maioria dos casos, a causa é desconhecida. Envolvimento de mucosas e angioedema não ocorrem. Não há nenhuma associação sistêmica reconhecida (como atopia ou autoimunidade).

O grau de resposta à urticária varia. O paciente estará altamente reativo durante meses e, em seguida, parecerá estar em remissão, até os sintomas ocorrerem novamente (Fig. 6-12). Os pacientes queixam-se de urticas lineares, pruriginosas, ou urticas no local de atrito da roupa. Dermografismo tardio, na qual a resposta imediata de urticária ocorre em 1 a 6 horas por uma urtica que persiste por 24 a 48 horas, é raro.

DIAGNÓSTICO. Uma lanceta de ponta romba, traçada firmemente sobre o braço ou costas do paciente, produz urticas iguais ou superiores a 2 mm de largura, em aproximadamente 1 a 3 minutos, uma resposta tripla exagerada (Fig. 6-13).

1. Uma linha vermelha aparece em 3 a 15 segundos (dilatação capilar).



Figura 6-12 Este paciente tem dermografismo. As urticas são criadas por fricção, e as urticas lineares são produzidas por coçaduras.



Figura 6-13 Dermografismo. Uma lanceta de ponta romba traçada firmemente no braço induz urtica em indivíduos sensíveis. Este teste simples deve ser considerado para qualquer paciente com urticária aguda ou crônica.

Tabela 6-2 Comparação das Urticárias Físicas

Urticária	Frequência relativa	Precipitante	Tempo de início	Duração	Sintomas locais	Sintomas sistêmicos	Testes	Mecanismo	Tratamento
Dermografismo sintomático	O mais frequente	Atritando a pele	Minutos	2 a 3 h	Pápulas urticarianas irregulares, pruriginosas	Nenhum	Riscar a pele	Transferência passiva; IgE; histamina; possível papel da adenosina trifosfato substância P; possíveis mecanismos farmacológicos diretos	Hidroxizina continua ou anti-histamínicos não sedantes; bloqueadores H_1 e H_2 combinados
Dermografismo retardado	Raro	Atritando a pele	30 min a 8 h	≤48 h	Queimação, edema profundo	Nenhum	Riscar a pele; observação precoce e tardia	Desconhecido	Evitar precipitantes
Urticária de pressão	Frequente	Pressão	3 a 12 h	8 a 24 h	Edema difuso leve	Sintomas gripais	Aplicar peso	Desconhecido	Tentar anti-histamínicos, doses baixas/médias de glicocorticoides; dapsona
Urticária solar	Frequente	Vários comprimentos de onda de luz	2 a 5 min	15 min a 3 h	Urticárias pruriginosas	Sibilos; tontura síncope	Fototeste	Transferência passiva; transferência passiva reversa; IgE; possível histamina	Evitar precipitantes; anti-histamínicos; protetores solares; hidroxicloroquina
Urticária ao frio familiar	Rara	Alterações na temperatura da pele pelo ar frio	30 min a 3 h	≤48 h	Placas em queimação	Tremor; cefaleia; artralgia; febre	Expor a pele ao ar frio	Desconhecido	Evitar precipitantes
Urticária adquirida essencial ao frio	Frequente	Contato com o frio	2 a 5 min	1 a 2 h	Urticas pruriginosas	Sibilos; síncope; sufocamento	Aplicar copo com gelo sobre o braço; mergulhar o braço na água fria	Transferência passiva; transferência passiva reversa; IgE (IgM); histamina; vasculite pode ser induzida	Cipro-heptadina ou outros anti-histamínicos; dessensibilização; evitar precipitantes, doxiciclina oral, ou penicilina
Urticária ao calor	Rara	Contato térmico	2 a 5 min (raramente tardia)	1 h	Urticas pruriginosas	Nenhum	Aplicar água quente no braço	Possivelmente histamina; possivelmente complemento	Anti-histamínicos; dessensibilização; evitar precipitantes, hidroxicloroquina
Urticária colinérgica	Muito frequente	Aquecimento do corpo	2 a 20 min	30 min a 1 h	Urticas pruriginosas, papulosas	Síncope, diarreia, vômitos, salivação, cefaleia	Tomar banho quente; exercício até suar; injetar cloreto de metacolina	Transferência passiva; possivelmente imunoglobulina; produto da estimulação das glândulas sudoríparas; histamina; inibidor de protease reduzidos	Aplicação de água fria ou gelo na pele. Anti-histamínicos H_1
Urticária aquagênica	Rara	Contato com a água	Até 30 min	30 a 45 min	Urticas pruriginosas	Nenhum relatado	Aplicar compressas de água na pele	Desconhecido	Evitar precipitantes; anti-histamínicos; aplicação de óleos inertes
Angioedema vibratório	Muito raro	Vibrando contra a pele	2 a 5 min	1 h	Angioedema	Nenhum relatado	Aplicar objeto vibratório no antebraço	Desconhecido	Evitar precipitantes
Anafilaxia induzida por exercício	Raro	Exercício; alguns casos com ingestão de certos alimentos	Durante ou após o exercício	Minutos a horas	Urticas pruriginosas	Desconforto respiratório; hipotensão	Teste de esforço; testes de imersão	Desconhecido	Anti-histamínicos, autoinjetor de epinefrina

From Jorizzo JL, Smith EB: *Arch Dermatol* 118:198, 1982; ©1982, American Medical Association.

2. Ocorre ampliação do eritema (reflexo neurogênico devido à dilatação arteriolar).
3. Uma urtica ao redor do eritema substitui a linha vermelha (transudação do líquido através de capilares dilatados).

Como controle, o médico examinador pode realizar o teste em seu próprio braço ao mesmo tempo.

Ao contrário de urticária pigmentosa, causada por mastocitose cutânea (que também se manifesta com dermografismo — sinal de Darier), não há nenhum aumento do número de mastócitos na pele.

TRATAMENTO. Tratamento não é necessário a menos que o paciente seja altamente sensível e reaja continuamente ao mais leve trauma. Os anti-histamínicos são muito eficazes. Anti-histamínicos não sedantes H_1 ou hidroxizina em doses relativamente baixas (10 a 25 mg diários por quatro vezes ao dia) fornecem alívio suficiente. Alguns pacientes são gravemente afetados e exigem supressão contínua. Use a menor dose possível para parar o prurido. Muitos pacientes se adaptam a uma dose baixa de hidroxizina e não ficam sedados.

Urticária de pressão

Um edema profundo, irritante, em queimação ou doloroso que ocorre 2 a 6 horas depois de um estímulo de pressão e de duração de 8 a 72 horas, é uma característica desta forma comum de urticária física. A idade média de acometimento é a partir dos 30 anos. A doença é crônica, e a duração média é de 9 anos (intervalo: 1 a 40 anos). Mal-estar, fadiga, febre, calafrios, dor de cabeça ou artralgia generalizada podem ocorrer. Muitos têm doença moderada a grave e debilitante, especialmente para aqueles que realizam trabalhos manuais. Urticária de pressão, urticária crônica e angioedema frequentemente ocorrem no mesmo paciente. Em um estudo, urticária de pressão tardia esteve presente em 37% dos pacientes com urticária crônica. Isso explica a frequência de pápulas nos locais de pressão em pacientes com urticária crônica. Também explica a má resposta aos anti-histamínicos H_1 em alguns pacientes, porque a urticária de pressão tardia é geralmente pouco sensível a este tratamento.

As mãos, pés, tronco, nádegas, lábios e face são frequentemente afetados. As lesões são induzidas por ficar de pé, andar, usar roupas apertadas ou sentar por um período prolongado em uma superfície rígida (Figs. 6-14 e 6-15).

DIAGNÓSTICO. Como o edema ocorre horas após a aplicação da pressão, a causa pode não ser imediatamente aparente. Repetidos edemas profundos na mesma área são a pista para o diagnóstico. Pacientes com dermografismo podem ter pápulas de pressão que ocorrem imediatamente, em vez de horas mais tarde. Testes usando pesos são usados para estudos, mas geralmente não são executados na prática clínica.

TRATAMENTO. Proteger locais de pressão. Esteroides sistêmicos utilizados em curta duração são os tratamentos mais eficazes na urticária de pressão grave, tardia e incapacitante. Doses de prednisona superiores a 30 mg/dia podem ser necessárias. Os anti-histamínicos geralmente não são úteis, mas devem ser tentados. Cetirizina (dose de 10 mg diário ou superior) é relatada como eficaz. Cetirizina (10 mg VO diariamente) e teofilina (200 mg VO) são mais eficientes do que cetirizina sozinha. *PMID: 16164841*

Dapsona (100 a 150 mg por dia) pode ser muito eficaz. Metotrexato (15 mg/semana), montelucaste, cetotifeno mais nimesulida, sulfasalazina ou propionato de clobetasol tópico 0,5% são relatados como eficazes em relatos de casos.



Figura 6-14 Urticas sob a borda do sutiã são devidas ao aumento da pressão exercida pela vestimenta.



Figura 6-15 Urticas sob a borda do sutiã e do cinto.

Urticária colinérgica

Na sua forma mais leve, urticária colinérgica é a forma mais comum das urticárias físicas. É principalmente vista em adolescentes e adultos jovens. A prevalência geral é de 11,2%. A maioria das pessoas afetadas tem mais de 20 anos. Um grupo muito pequeno é gravemente atingido. A maioria das pessoas tem sintomas leves, que são restritos a pequenas pápulas fugazes. A maior parte das pessoas afetadas não procura atendimento médico. A ativação do sistema simpático colinérgico das glândulas sudoríparas é um mecanismo possível.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Urticas arredondadas de 2 a 4 mm de diâmetro, que são circundadas por uma ligeira a extensa dilatação avermelhada, são diagnósticos deste tipo mais característico de urticária (Figs. 6-16 e 6-17). Normalmente, as urticas ocorrem durante ou logo após o exercício. No entanto, seu início pode ser retardado por aproximadamente 1 hora após a estimulação. Um ataque começa com prurido, formigamento, ardor, calor ou irritação da pele. A urticária começa dentro de 2 a 20 minutos após os pacientes experimentarem um superaquecimento geral do corpo, como consequência de exercício, exposição ao calor ou estresse emocional, e dura de minutos a horas (média: 30 minutos). Urticária colinérgica pode se tornar confluente e se assemelhar com urticárias comuns. A incidência de sintomas sistêmicos é muito baixa; no entanto, quando ocorrem, incluem angioedema, hipotensão, sibilos e manifestações gastrointestinais.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico é sugerido pela história e confirmado experimentalmente reproduzindo as lesões. O método mais confiável e eficiente é pedir ao paciente para correr no local ou usar uma bicicleta ergométrica por 10 a 15 minutos e depois observar o paciente por 1 hora para detectar as urticas diminutas típicas. Os testes de exercício devem ser feitos em um ambiente controlado; pacientes com anafilaxia induzida pelo exercício podem precisar de tratamento de emergência. A imersão de metade do paciente em um banho a 43°C pode elevar a temperatura oral do paciente em 1°C a 1,5°C e provocar urticária micropapular característica. O teste de imersão não induz urticárias em pacientes com anafilaxia induzida pelo exercício.

TRATAMENTO. Os pacientes podem evitar os sintomas limitando exercícios extenuantes. Banhos com água quente podem temporariamente depletar as reservas de histamina e induzir um período refratário de 24 horas. Resfriamento imediato após a transpiração, tais como uma ducha fresca, pode anular ataques. Cetirizina (Zyrtec®) 20 mg, uma dose duas vezes o recomendado, é muito eficaz. Hidroxizina (10 a 50 mg) tomada 1 hora antes do exercício atenua a erupção, mas o efeito colateral de sonolência é muitas vezes inaceitável. Pacientes severamente afetados que não reagem ao tratamento usual podem responder a estanozolol.

URTICÁRIA COLINÉRGICA



Figura 6-16 Urticas arredondadas, eritematosas, que ocorrem em resposta ao exercício, calor ou estresse emocional.



Figura 6-17 O paciente relatou pequenas urticas na pele após exercício. Um teste de esforço reproduziu as lesões e provou o diagnóstico.

Anafilaxia induzida pelo exercício

Pacientes desenvolvem prurido, urticária, desconforto respiratório e hipotensão após o exercício. Sintomas podem progredir para angioedema, edema de laringe, broncoespasmo e hipotensão, e há uma alta frequência de progressão para acometimento das vias respiratórias superiores e choque. É associada a diferentes tipos de exercício, apesar de a corrida ser a mais frequentemente relatada. O exercício atua como um estímulo físico, e através de um mecanismo desconhecido provoca degranulação de mastócitos e níveis séricos elevados de histamina. Em contraste com a urticária colinérgica, as lesões são grandes e não são produzidas por chuveiros quentes, pirexia ou ansiedade. É diferenciada de urticária colinérgica pelo teste de imersão em água quente (urticária colinérgica). Anafilaxia induzida pelo exercício (AIE) ou anafilaxia exercício-acentuada pode ocorrer somente após a ingestão de determinados alimentos, tais como aipo, crustáceos, trigo, frutas, leite e peixe (AIE alimento-dependente). Ataques ocorrem quando o paciente se exercita dentro de 30 minutos após a ingestão dos alimentos; ingerir a comida sem exercício (e vice-versa) faz com que não haja sintomas. Os pacientes com AIE associadas ao trigo têm testes cutâneos positivos para várias frações do trigo. Outro fator precipitante inclui a ingestão de drogas; uma tendência familiar tem sido relatada. O prognóstico não é bem definido, mas uma redução de ataques ocorre em 45% dos pacientes por meio de dietas de eliminação e alterações de comportamento. O diagnóstico diferencial inclui asma induzida pelo exercício, anafilaxia idiopática, arritmias cardíacas e síndrome carcinoide.

TRATAMENTO. Anti-histamínicos H_1 são recomendados como profilaxia e tratamento da doença aguda. Administração de epinefrina por autoinjetor pode ser necessária. Exercitar-se com um parceiro é prudente. Exercícios devem ser interrompidos se urticas, prurido ou eritema ocorrerem. Suportes cardiovascular e respiratório podem ser necessários. Tratamento profilático inclui evitar exercícios, abstenção de alimentos precipitantes pelo menos 4 horas antes dos exercícios, pré-tratamento com anti-histamínicos e cromoglicato, ou a indução de tolerância através de exercício regular.

Urticária ao frio

Síndromes de urticária ao frio são um grupo de desordens caracterizadas por urticária, angioedema ou anafilaxia que se desenvolvem após exposição ao frio.

URTICÁRIA ADQUIRIDA AO FRIO PRIMÁRIA. Urticária adquirida ao frio primária ("essencial") ocorre em crianças e adultos jovens. Pápulas locais e pruridos ocorrem dentro de alguns minutos ao aplicar um estímulo frio sólido ou fluido sobre a pele. A pápula dura cerca de meia hora. Dermografismo e urticária colinérgica são relativamente, e com frequência, encontrados em pacientes com urticária ao frio. A urticária pode ocorrer na orofaringe após uma bebida fria. Sintomas sistêmicos, ocasionalmente graves e anafilactoides, podem ocorrer após uma extensa exposição como a imersão em água fria. Pode haver uma história recente de infecção viral (*Mycoplasma pneumoniae*). Melhora espontânea ocorre em uma média de 2 a 3 anos. A urticária acontece com uma queda súbita de temperatura ou durante a exposição à água fria. Muitos pacientes têm reações graves com urticária generalizada, angioedema ou ambos. Nadar em água fria é a causa mais comum de reações graves e pode resultar em transudação maciça de fluido na pele, levando à hipotensão, desmaios, choque e até a morte. Como o dermografismo, urticária fria geralmente começa após uma infecção, terapia medicamentosa ou estresse emocional.

URTICÁRIA ADQUIRIDA AO FRIO SECUNDÁRIA. Urticária adquirida ao frio secundária ocorre em cerca de 5% de pacientes com urticária ao frio. Pápulas são persistentes, podem ter púrpuras e demonstrar vasculite na biopsia da pele. Crioglobulina, aglutininas frias ou criofibrinogênios estão presentes. Investigar com hemograma completo (HC), velocidade de sedimentação de eritrócitos (VHS), anticorpos antinucleares (FAN), teste de reagina rápida de plasma (RRP) para mononucleose, fator reumatoide, complemento total, crioglobulinas, criofibrinogênios, aglutininas frias e hemolisinas frias. A presença de crioglobulina deve suscitar uma pesquisa para infecção crônica de hepatite B ou C, malignidade linforreticular ou febre glandular. As crioglobulinas podem ser policlonais (pós-infecção) ou monoclonais (IgG ou IgM), e ativação do complemento pode estar envolvida.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico é feito por indução de uma urticária com um cubo de gelo envolto em plástico aplicado contra o antebraço, por 3 a 5 minutos (Fig. 6-18). Alguns pacientes requerem até 20 minutos para suscitar uma resposta. Um teste de imersão em água fria, no qual o antebraço está submerso por 5 a 15 minutos na água a 0° e 8°C, estabelece o diagnóstico quando os resultados do teste de cubo de gelo são ambíguos. Os pacientes devem ser monitorados de perto porque reações graves são possíveis.

TRATAMENTO. Os pacientes devem aprender a se protegerem de uma diminuição súbita da temperatura. Cipro-heptadina, loratadina, cetirizina, doxepina e outros anti-histamínicos podem ser eficazes. Altas dosagens com anti-histamínicos, até quatro vezes a dose diária recomendada, podem ser necessárias. Terapia antibiótica pode ser eficaz, mesmo que nenhuma infecção subjacente possa ser detectada. Penicilina (p. ex., fenoximetilpenicilina um milhão de unidades/dia por 2 a 4 semanas ou doxiciclina 200 mg/dia por 3 semanas) é recomendada.

Urticária solar

Urticas que ocorrem em áreas expostas ao sol minutos após a exposição e desaparecem em menos de 1 hora são chamadas de urticária solar. Esta desordem fotoalérgica é causada pela luz solar e pela luz artificial. É mais comum em adultos jovens; as mulheres são mais frequentemente afetadas. Podem ocorrer reações sistêmicas que incluem síncope. Pele curtida previamente exposta pode não reagir quando exposta à luz ultravioleta. Urticárias induzidas pela exposição à luz ultravioleta devem distinguir-se da condição muito mais comum, a erupção polimórfica a luz, relacionada à luz solar. Lesões da erupção polimórfica a luz raramente são urticariais. Ocorrem horas após a exposição e persistem por vários dias.



Figura 6-18 Urticária ao frio. A urticária ocorreu minutos após segurar uma pedra de gelo contra a pele.

PATOGÊNESE

Evidências suportam um mecanismo imunológico mediado por IgE de urticária solar. Existem diferentes comprimentos de onda que podem causar urticária solar. A doença é classificada em seis tipos que correspondem aos seis diferentes tipos de comprimentos de onda de luz. Um indivíduo reage a um comprimento de onda específico ou uma banda estreita do espectro de luz, geralmente dentro do intervalo de 290 a 500 nm. A causa pode ser uma reação alérgica a um antígeno formado na pele pelas ondas de luz. Aqueles que reagem para comprimentos de onda luminosa superiores a 400 nm (luz visível) desenvolvem urticárias mesmo quando expostos através do vidro. O comprimento de onda responsável pela urticária solar é identificado pelo fototeste. Anti-histamínicos, protetores solares e exposição gradual a quantidades crescentes de luz são tratamentos eficazes.

Urticárias ao calor, água e vibração

Outros estímulos físicos como calor, água de qualquer temperatura ou vibração são causas raras de urticária. Urticária aquagênica assemelha-se às urticas diminutas da urticária colinérgica. Medicações anti-histamínicas e anticolinérgicas não podem impedir a reação. O mecanismo deste fenômeno continua a ser mal-entendido.

Prurido aquagênico

Desconforto intenso na pele, formigamento, com ou sem lesões de pele, ocorre de 1 a 15 minutos após contato com água a qualquer temperatura e tem a duração de 10 a 120 minutos (média: 40 minutos). A histamina parece ter um papel-chave na patogênese do prurido aquagênico. Creme de capsaicina (Zostrix, Zostrix-HP®) aplicado três vezes ao dia por 4 semanas resultou no alívio completo dos sintomas nas áreas tratadas. Fototerapia com raios ultravioleta B e anti-histamínicos proporcionam algum alívio. O prurido pode ser composto por duas entidades semelhantes, porém distintas, com cada uma respondendo a um tratamento diferente. Alguns pacientes com prurido aquagênico beneficiam-se com a adição de bicarbonato de sódio (25 a 200 g) na água do banho ou com o uso do receptor de antagonista de opioides naltrexona. *PMID: 16502200* Pacientes com prurido aquagênico dos idosos respondem com emolientes. *PMID: 28838535* Policitemia vera rubra deve ser descartada.

ANGIOEDEMA

Angioedema (edema angioneurótico) é um edema urticária-símile causado pelo aumento da permeabilidade vascular no tecido subcutâneo e mucosa e camadas submucosas do trato respiratório e gastrointestinal. Uma reação semelhante ocorre na derme com urticárias. Urticária e angioedema comumente ocorrem simultaneamente e podem ter a mesma etiologia. Todos os tipos são listados no Quadro 6-9 e Tabela 6-3. A presença de urticária é uma característica dos vários tipos de angioedema. Ausência de urticária é uma característica de outro grupo (Quadro 6-10).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. A reação mais profunda produz um edema mais difuso do que é visto nas urticárias. Prurido geralmente é ausente. Sintomas consistem em queimação e edema doloroso. Lábios, palmas das mãos, plantas dos pés, pernas, tronco e genitália são mais comumente afetados. Envolvimento do trato gastrointestinal (TGI) e respiratório produz disfagia, dispneia, cólicas, dores abdominais, ataques de vômito e diarreia. Sintomas do TGI são mais comuns nos tipos de angioedema hereditários. Angioedema pode ocorrer como resultado de traumatismo. Urticária é raramente vista no angioedema hereditário ou adquirido.

Em um estudo de 17 pacientes admitidos durante um período de 5 anos, 94% tinham angioedema na cabeça e no pescoço (3 necessitaram de traqueostomia urgente ou intubação), 35% tinham início recente do uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) como terapia da hipertensão arterial e 6% demonstraram angioedema hereditário clássico. A maioria (59%) não tinha etiologias claras para seus sintomas.

Formas adquiridas de angioedema

ANGIOEDEMA IDIOPÁTICO. A maioria dos casos de angioedema é idiopática. Angioedema pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum na faixa etária de 40 a 50 anos. As mulheres são mais frequentemente afetadas. O padrão de recorrência é imprevisível, e episódios podem ocorrer em cinco ou mais anos. Participação do TGI e respiratório ocorrem, mas asfixia não é um perigo. Um anti-histamínico diário é a terapia inicial profilática.

Glicocorticoides são eficazes, mas os riscos da terapia crônica geralmente superam os benefícios. Terapia de supressão em longo prazo pode ser necessária. Terapia em dias alternados é indicada se a supressão em longo prazo é necessária (p. ex., prednisona 20 mg todos os dias), usando a menor dose de prednisona necessária para fornecer um controle adequado.

ANGIOEDEMA ALÉRGICO OU MEDIADO POR IMUNOGLOBULINA E. Reações alérgicas graves de hipersensibilidade imediata do tipo I mediada por IgE podem causar angioedema agudo e urticária (Figs. 6-19 a 6-24 e Tabela 6-3). Anticorpos IgE na superfície dos mastócitos se unem com o antígeno (alimentos, medicamentos, veneno de inseto, pólen) e precipitam uma imediata e grande liberação de histamina e outros mediadores dos mastócitos. Angioedema ocorre sozinho ou com os outros sintomas de anafilaxia sistêmica (p. ex., angústia respiratória, hipotensão). Algumas formas de urticária ao frio são mediadas por IgE e ocorrem inicialmente como angioedema. Gatilhos comuns estão listados na Tabela 6-4. Evitar os alérgenos é necessário. Níveis acima do normal de triptase e histamina no plasma e urina ocorrem após contato com determinados alérgenos em pacientes com hipersensibilidade imediata. Solicitar dosagem de triptase no soro e histamina na urina de 24 horas (Quadro 6-12).

Os anti-histamínicos e glicocorticoides melhoram os sintomas durante um episódio agudo. Edema da laringe responde bem à epinefrina, que pode ser dada por via intramuscular ou através do tubo endotraqueal. Anti-histamínicos diários poderão diminuir a severidade dos sintomas, mas muitas vezes não conseguem impedir os ataques.

Quadro 6-9 **Síndromes de Angioedema (AE)**

AE recorrente idiopático
Angioedema alérgico (mediado por IgE)
Medicação-induzida (p. ex., inibidores da ECA)
AEH (angioedema hereditário):
Tipo I: deficiência de proteína inibidora da C1 esterase
Tipo II: proteína inibidora da C1 esterase disfuncional
Tipo III: mutação no gene de coagulação do fator XII
AEA (angioedema adquirido):
Tipo I: associados a doenças linfoproliferativas
Tipo II: autoimune (anticorpo anti-C1 esterase)
Angioedema episódico com eosinofilia (síndrome de Gleich)
Associado a doença autoimune da tireoide

IECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Quadro 6-10 **Síndromes de Angioedema com Urticária Coexistente**

Não associado à urticária
AEH Tipo I
AEH Tipo II
Deficiência adquirida do inibidor da C1* esterase
AE associada aos inibidores da ECA
AE recorrente idiopático
Associado com urticária
Síndrome AE/Urticária crônica idiopática
AE alérgico (mediado por IgE)
AE induzido por aspirina ou anti-inflamatórios não esteroidais
AE associado aos inibidores da ECA

De *Am J Med* 121(4):282-286, 2008. PMID: 18374684
**ECA*, enzima de conversão da angiotensina; *AE*, angioedema; *AEH*, angioedema hereditário; *Ig*, imunoglobulina.

Tabela 6-3 Aspectos Clínicos e Laboratoriais Associados À Angioedema de Causas Diversas

		ACHADOS LABORATORIAIS				
Tipo de angioedema	**Aspectos Clínicos**	**C4**	**Nível do inibidor de C1 antigênico**	**Inibidor funcional de C1**	**C1q**	**C3**
Angioedema hereditário	Angioedema recorrente e crises abdominais sem urticárias; crises são episódicas, com intervalos entre períodos de edema; início na infância ou na idade adulta jovem, com piora em torno da puberdade; crises prolongadas (tipicamente 72-96 h de duração); história familiar em 75% dos pacientes; os ataques não respondem aos anti-histamínicos ou corticoides	Diminuído	Diminuído (tipo I) ou normal (tipo II)	Diminuído	Normal	Normal
Deficiência de inibidor de C1adquirida	Crises semelhantes às de angioedema hereditário; início na meia-idade ou mais tarde; ausência de história familiar; os ataques não respondem aos anti-histamínicos ou corticoides	Diminuído	Diminuído ou normal	Diminuído	Diminuído	Normal ou diminuído
Angioedema herdado com níveis de inibidor de C1 normais	História familiar de angioedema; possível preponderância de mulheres entre as pessoas afetadas; pode ser dependente de estrogênio normalmente se manifesta após a infância; língua, face e extremidades são mais afetados que o abdome; ataques não respondem aos anti-histamínicos ou corticoides	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema associado ao IECA	História de uso de IECA; angioedema tende a afetar a face e a língua, mais comum em negros e fumantes do que em outros subgrupos; os pacientes geralmente podem tolerar os bloqueadores dos receptores da angiotensina	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema idiopático	Angioedema por vezes acompanhado de urticária; edema costuma durar até 48 horas; crises podem ocorrer diariamente; ataques aliviados com anti-histamínicos ou corticoides	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema alérgico	Angioedema geralmente acompanhado de urticária, e às vezes anafilaxia; pode ser prurítico; associado à exposição a alimentos, veneno, látex, medicamentos, ou alérgenos ambientais; crises tipicamente duram 24-48 h; ataques aliviados com anti-histamínicos ou corticoides	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema associado a AINEs	Angioedema após ingestão de um AINE; normalmente acompanhado por urticária; geralmente a reação é classe-específica, resultante do efeito farmacológico da inibição da ciclo-oxigenase, porém alérgico em alguns casos	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Angioedema com urticária-vasculite	Angioedema geralmente acompanhado de urticária; a pele pode apresentar petéquias ou púrpuras após a resolução do edema; comumente há outros sintomas que correspondem à vasculite subjacente	Diminuído	Normal	Normal	Diminuído	Diminuído

De *New Engl J Med* 359(10):1027-1036, 2008. PMID: 18768946

IECA, inibidor da enzima de conversão de angiotensina; *AINES, anti-inflamatórios não hormonais.*

Tabela 6-4 Fatores Desencadeantes Comuns de Angioedema Mediado por Mastócitos

Medicamentos	Alimentos	Outros
Aspirina	Castanhas	Veneno
AINEs	Ovos	Látex
Anti-hipertensivos	Marisco	
Narcóticos	Soja	
Contraceptivos orais	Trigo	
	Leite	

De *Am J Med* 121(4):282-286, 2008 (review). PMID: 18374684
AINEs, Anti-inflamatórios não esteroidais.



Figura 6-19 Angioedema. Edema dos lábios pode ser a única manifestação de angioedema.



Figura 6-20 Angioedema. Um extenso caso de etiologia desconhecida.

ANGIOEDEMA INDUZIDO POR MEDICAÇÕES E QUÍMICOS. Corantes de contrastes utilizados em radiologia, e drogas, também podem causar angioedema agudo como resultado de mecanismos não imunológicos. Os exemplos incluem fármacos anti-inflamatórios como a aspirina, indometacina e drogas inibidoras da ECA.

Deve-se prescrever EpiPen® ou EpiPen Jr® para os pacientes que tiveram reações graves com picadas de insetos. A epinefrina na EpiPen® é acoplada em um autoinjetor para evitar a inserção manual de agulhas.

Os pacientes afetados devem ser orientados a usar uma pulseira que identifica o diagnóstico; suas reações poderiam ser erradamente diagnosticadas como sintomas relacionados ao alcoolismo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, ou um corpo estranho na via aérea.

ANGIOEDEMA DEVIDO A INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) são amplamente utilizados para o tratamento de formas leves de hipertensão. Eles são a causa número um de angioedema agudo em alguns hospitais. Angioedema ocorre em 0,1% a 2,2% dos pacientes recebendo um inibidor da ECA e é um efeito adverso potencialmente fatal. A incidência pode ser maior em negros americanos.

O início geralmente ocorre dentro de horas a uma semana depois de iniciar a terapia. Angioedema pode ocorrer de repente, mesmo que a droga tenha sido bem tolerada por meses ou anos; os sintomas podem regredir espontaneamente, enquanto o paciente continua a medicação, e permanece erroneamente procurando um diagnóstico alternativo. Inibidores da ECA parecem facilitar angioedema em indivíduos predispostos, ao invés de causá-lo com um mecanismo alérgico ou idiossincrático.

A maioria dos casos com o uso do captopril (IECA de ação curta) apresenta-se com angioedema leve, que pode ser controlado com anti-histamínicos e glicocorticoides. Em contrapartida, o angioedema induzido por IECAs de ação longa como lisinopril e enalapril tem sido grave.

A patologia tem uma predileção especial pela língua, uma circunstância que leva ao procedimento de intubação orotraqueal e nasotraqueal ser difícil; sintomas podem progredir rapidamente, apesar de terapia médica agressiva, necessitando de procedimentos de emergência em vias aéreas. Indivíduos com história de angioedema idiopático não devem tomar inibidores da ECA. Níveis do inibidor de C1 estão geralmente normais.

O tratamento inclui a retirada imediata do inibidor da ECA e terapia sintomática aguda. Angioedema resultante dos IECAs provavelmente não é IgE mediado, e os anti-histamínicos e esteroides podem não aliviar a obstrução das vias respiratórias. Terapias alternativas com outras classes de drogas para gerenciar a hipertensão e/ou doença cardíaca devem ser escolhidas. Antagonistas do receptor da angiotensina II têm uma menor incidência de efeitos adversos que inibidores da ECA, não produzem tosse e parecem muito menos suscetíveis a produzir angioedema.

ANGIOEDEMA



Figura 6-21 Angioedema envolvendo grande parte da superfície da pele. As urticas são maiores nas costas e ombros.



Figura 6-22 Angioedema. Edema das mãos é um sinal característico.



Figura 6-23 Angioedema com grande infiltração da pele produz urticas bastante espessas.



Figura 6-24 Angioedema do pescoço e costas com lesões policíclicas espessas.

O uso continuado de inibidores da ECA a despeito de angioedema resulta em uma taxa altamente elevada de recorrência de angioedema, com grave morbidade.

ANGIOEDEMA ADQUIRIDO (SÍNDROMES DE DEFICIÊNCIA DE INIBIDOR DE C1)

Angioedema adquirido (AEA) resulta de uma deficiência de inibidor de C1 (C1 INH) adquirida. O AEA é uma doença rara que ocorre em duas formas: AEA tipo I e AEA tipo II. Os dois tipos são provavelmente autoimunes (Quadro 6-9). O tipo I está associado a doenças linfoproliferativas, incluindo gamopatia monoclonal de significado desconhecido e linfomas de alto grau, e ocorre através do consumo de proteínas inibidoras de C1 por células malignas. O tipo II é associado aos autoanticorpos para a proteína inibidora de C1. O AEA geralmente apresenta-se após a quarta década de vida. As características laboratoriais destas duas doenças raras são mostradas na Tabela 6-3. Níveis de C4, C1q e C1 INH são baixos. Devem-se buscar doenças linfoproliferativas e outras neoplasias. Eletroforese de proteínas, imunofluorescência, imunofenotipagem de linfócitos do sangue periférico e tomografias computadorizadas do tórax, abdome e pelve devem ser solicitados. Estudos iniciais podem ser negativos. Angioedema pode preceder outras doenças por até 7 anos.

Ataques agudos são tratados com epinefrina e glicocorticoides. Altas doses de anti-histamínicos podem ser eficazes. Concentrado de C1 INH e plasma fresco congelado são o tratamento de escolha para episódios agudos de AEA. Estes são menos eficazes no AEA do que em angioedema hereditário (AEH) por causa da presença de anticorpos contra a proteína. O tratamento da doença linfoproliferativa subjacente é muitas vezes curativo em AEA tipo I. AEA tipo II vem sendo tratado com imunossupressores. Androgênios como danazol são úteis para ataques frequentes.

SÍNDROME DE ANGIOEDEMA-EOSINOFILIA EPISÓDICA. Esta síndrome benigna rara, não fatal (também conhecida como síndrome de angioedema citocina associada ou síndrome do Gleich), consiste em ataques periódicos de angioedema, urticária, prurido, mialgia, oligúria e febre. Durante as crises, o peso do corpo aumenta em até 18% e a contagem de leucócitos chega tão alto quanto 108.000/μl (88% eosinófilos). Eosinofilia pode persistir entre ataques. Ataques de angioedema duram cerca de 6 a 10 dias, resolvem espontaneamente ou exigem cursos rápidos de corticosteroides para controlar os sintomas e normalizar o hemograma. Há um aumento do nível de citocina fator estimulante de colônia dos granulócitos-macrófagos, interleucina-3 (IL-3), IL-5 e IL-6, que implicam participação dos linfócitos T CD4+ na fisiopatologia deste processo.

Angioedema hereditário (AEH)

O angioedema hereditário resulta de uma ausência funcional do inibidor de C1 esterase. O angioedema hereditário (deficiência herdada do inibidor de C1 esterase) é transmitido como um traço autossômico dominante e é devido a mutações no gene inibidor de C1 (C1 INH). Existem dois tipos: tipo I (85% dos casos), e tipo II (15% dos casos). A apresentação clínica para ambos os tipos é a mesma. Tipo I é o mais comum e é caracterizado por uma produção insuficiente de inibidor de C1. Isso afeta a 85% de todos os pacientes com angioedema hereditário. Os pacientes com tipo II têm concentração normal ou elevada de inibidor de C1, mas a proteína é funcionalmente deficiente. A doença afeta entre 1 em 10.000 e 1 em 50.000 pessoas. Na maioria dos casos a doença começa no final da infância ou adolescência precoce. Ocorrências espontâneas são vistas em até 25% dos pacientes. Muitos têm parentes que morreram repentinamente de asfixia. No passado, as taxas de mortalidade de ataques que envolviam as vias respiratórias superiores ultrapassavam 25%. Pacientes vivem em constante medo do risco de vida de uma obstrução laríngea.

As pessoas com angioedema hereditário têm um gene do inibidor da C1 esterase normal e um anormal. Em circunstâncias normais, esse defeito é clinicamente silencioso. Traumas menores, estresse mental e outros fatores desconhecidos levam à liberação de peptídeos vasoativos que produzem edema episódico. Histamina não tem qualquer papel neste tipo de edema.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Angioedema hereditário do abdome ou orofaringe pode resultar em morte. Ataques podem ser complicados por edema cutâneo incapacitante, obstrução fatal das vias respiratórias superiores e cólica gastrointestinal grave. Os pacientes geralmente experimentam ataques na segunda década de vida. São comuns atrasos no diagnóstico. A diagnose deve ser suspeitada em qualquer paciente que se apresente com angioedema recorrente ou dor abdominal na ausência de urticária. Os sintomas começam na infância, agravam-se na puberdade e persistem ao longo da vida (Quadro 6-11). Há episódios recorrentes de edema subcutâneo ou submucoso. Traumas leves e estresse frequentemente precipitam ataques.

Quadro 6-11 **Aspectos Diagnósticos que Devem Suscitar Investigações para Deficiência de Inibidor de C1**

Angioedema
Recorrentes
>24 horas por dia
Não pruriginoso
Não responsiva aos anti-histamínicos
Eritema difuso
Sem urticária
Dores abdominais inexplicáveis (recorrentes, cólicas)
História familiar
Níveis baixos de C4

Angioedema ocorre nos três seguintes locais: tecido subcutâneo (face, mãos, braços, pernas, genitália e nádegas); órgãos abdominais (estômago, intestinos, bexiga); e vias respiratórias superiores, que podem resultar em gravíssimos edemas de laringe. As extremidades são os locais cutâneos mais comumente relatados. O edema envolve as extremidades (96%), face (85%), orofaringe (64%) e mucosa intestinal (88%).

TECIDOS SUBCUTÂNEOS. Os edemas não são eritematosos, pruriginosos ou dolorosos. Não há nenhuma urtica. Uma sensação de formigamento precede um ataque. O edema progride nas primeiras 24 horas e desaparece nos próximos 2 ou 3 dias. As crises ocorrem a cada 7 a 14 dias, mas podem ser tão frequentes, como a cada 3 dias, ou tão raros, como anos de diferença. Edemas subcutâneos são resolvidos em 1 a 5 dias.

ÓRGÃOS ABDOMINAIS. Edema da mucosa gastrointestinal resulta em náuseas, vômitos, diarreia e dor importante, que pode simular uma situação de emergência cirúrgica. Diminuição da peristalse intestinal, defesa abdominal e aumento da sensibilidade podem ser mal interpretados e conduzir a uma cirurgia abdominal desnecessária. Sintomas abdominais são resolvidos dentro de 12 a 24 horas.

VIAS AÉREAS SUPERIORES. Obstrução do aparelho respiratório superior é responsável pela taxa de 30% de mortalidade.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO AEH. O diagnóstico é sugerido pela história familiar e pessoal. Uma investigação laboratorial confirma o diagnóstico (Quadro 6-12 e Tabela 6-3). Todos os pacientes com angioedema hereditário têm um nível persistentemente baixo de C4 com níveis normais de C1 e C3. Deve-se medir os níveis de C4 como um teste de rastreamento. Em raros casos, os níveis de C4 são normais entre os ataques. Se os níveis de C4 são baixos, em seguida, deve-se medir os níveis antigênicos e funcionais do inibidor da C1 esterase. Isto confirma o diagnóstico de angioedema hereditário e faz uma distinção entre AEH tipo I (baixos níveis antigênicos e funcionais de inibidor da C1 esterase) e AEH tipo II (níveis antigênicos normais de inibidor da C1 esterase, mas com a parte funcional deficiente). Um terceiro tipo raro de angioedema hereditário (AEH tipo III) tem sido descrito; no AEH tipo III, pacientes têm níveis antigênicos e funcionais normais de inibidor de C1.

TRATAMENTO DE AEH. O tratamento da deficiência de inibidor de C1 é resumido na Tabela 6-5. Os anti-histamínicos, corticosteroides e medicamentos adrenérgicos são de pouco valor. O tratamento é classificado de acordo com a resposta e o local do edema. Tratamento agudo de ataques graves é por infusão de concentrado de inibidor de C1. Para ataques atenuados, utilizam-se androgênios e/ou ácido tranexâmico. Tratamento profilático é feito com androgênios atenuados e/ou ácido tranexâmico. Há uma série de novos produtos em testes.

Quadro 6-12 **Avaliação Laboratorial de Angioedema**

	C1 INH quantitativo (antígeno C1 INH)	Atividade C1 INH (funcional)	C4	C1q	Histamina urinária	Triptase
AEH Tipo 1	Baixo	Baixo	Baixo	N	N	N
AEH Tipo 2	N ou elevado	Baixo	Baixo	N	N	N
AEH Tipo 3	N	N	N	N	N	N
AEA Tipo 1	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	N	N
AEA Tipo 2	N ou baixo	Baixo	Baixo	Baixo	N	N
AE alérgico	N	N	N	N	Elevado*	Elevado*
Idiopático	N	N	N	N	N	N

Adaptado de *Am J Med* 121(4):282-286, 2008 (review). PMID: 18374684
C1 INH, inibidor de C1 esterase; *AEH*, angioedema hereditário; *AEA*, angioedema adquirido; *AE*, angioedema; *N*, normal.
*Durante episódios agudos.

Tabela 6-5 Conduta na Deficiência do Inibidor de C1 (C1 INH)*

Intervenção	Terapia	Dosagem (adulto)	Dosagem (criança)	Testes
Profilaxia de longo prazo	Androgênios atenuados	Danazol 200 mg, 1 ou 2 vezes ao dia; até 400 mg/dia em < 20% dos casos	Somente se indicado (muito raro); ver o texto	A cada 6 meses: painel hepático
		Estanozolol até 5 mg, 1 ou 2 vezes por dia	Danazol 100-200 mg/dia (usar a menor dose eficaz, considerar o regime alternativo de 2 vezes semanais)	Anual: perfil lipídico
		Oxandrolona 2,5-20 mg divididos em 2 ou 4 vezes por dia (usar a menor dose efetiva, considerar regimes de dias alternados ou de 2 vezes semanais)		Bianual: ultrassom hepático (anual após 10 anos de tratamento)
	Ácido tranexâmico	Dose inicial 1-1,5 g, 2 ou 3 vezes por dia, reduzindo para 0,5 g, 1 ou 2 vezes por dia	1-2 mg/dia; dose depende da idade e tamanho; o padrão geral é 50 mg/kg/dia; uso prolongado efetiva a dose de manutenção, considerar alternância de dias ou o esquema de duas vezes por semana	A cada 6 meses: painel hepático
Profilaxia de curta duração (p. ex., procedimentos dentários)	Concentrado de inibidor de C1	500-1.500 unidades até 24 h antes do procedimento	<10 anos: 500 unidades >10 anos: 1.000 unidades até 24 h antes do procedimento	
	Androgênios atenuados	Danazol 100-600 mg/dia, por 48 h, antes e após o procedimento	Danazol 300 mg/ dia, por 48 h, antes e após o procedimento	
		Estanozolol 2-6 mg/dia, por 48 h, antes e após o procedimento		
	Ácido tranexâmico	1 g, 4 vezes ao dia por 48 h, antes e após o procedimento	500 mg, 4 vezes ao dia por 48 h, antes e após o procedimento	
Cuidados emergenciais para crises agudas	Concentrado de inibidor de C1	500-1.500 unidades; doses adicionais e reavaliação se os sintomas persistirem por > 2 h	<10 anos: 500 unidades >10 anos: 1.000 unidades	Testes de função hepática basais, sorologia para hepatites
	Androgênios atenuados	Danazol até 1 g/ dia		
		Estanozolol até 16 mg/ dia		
	Ácido tranexâmico	1 g, 4 vezes ao dia por 48 h		
	Plasma fresco congelado	2 unidades (usar apenas se o concentrado de inibidor de C1 não estiver disponível)		Testes de função hepática basais, sorologia para hepatites
	Controle da dor	Conforme indicado		
Gravidez	Androgênios atenuados	Contraindicado		
	Ácido tranexâmico	Pode ser usado com cuidado		
	Concentrado de inibidor de C1	Cuidados de emergência; casos graves podem exigir reposição regular		

De *Clin Exp Immunol* 139(3):379-394, 2005 (deficiência de inibidor de C1: consenso). PMID: 15730382

*O regime para cada indivíduo afetado deve ser guiado pela gravidade da doença e, consequentemente, dosado para as necessidades individuais. Incluindo tanto os tipos I e II de angioedema hereditário e formas adquiridas da doença.

SÍNDROME DE URTICÁRIA DE CONTATO

O contato da pele com vários compostos pode resultar na resposta composta por placa de urticária com eritema. A maioria dos pacientes tem um histórico de dermatite recidivante ou ataques generalizados de urticária, em vez de urticária localizada; outros se queixam apenas de sensações de coceira localizadas, queimação e formigamento. Isto contrasta com a dermatite de contato alérgica, que é uma reação eczematosa causada pela imunidade celular mediada.

A urticária de contato é caracterizada pela placa de urticária com eritema que ocorre dentro de 30 a 60 minutos após a exposição cutânea a determinados agentes. O contato da pele diretamente com esses agentes pode causar a resposta de placa de urticária e vasodilatação restringida à área de contato, urticária generalizada, urticária e asma, ou urticária combinada com uma reação anafilactoide. Existem formas não imunológicas e imunológicas.

URTICÁRIA DE CONTATO NÃO IMUNOLÓGICA. O tipo não imunológico é o mais frequente e benigno. Este tipo não exige sensibilização prévia. Substâncias não imunológicas liberadoras de histamina são produzidas por certas plantas (urtiga), animais (lagartas, água-viva) e medicações (dimetil sulfóxido [DMSO]). A anafilaxia pode ocorrer após aplicação da pomada bacitracina. Outras substâncias implicadas incluem cloreto de cobalto, ácido benzoico, ácido cinâmico, aldeído cinâmico e ácido sórbico.

URTICÁRIA DE CONTATO IMUNOLÓGICA. Urticária de contato imunológica é devida a uma reação IgE de hipersensibilidade imediata. Alguns pacientes experimentam rinite, edema laríngeo e alterações abdominais. Látex de borracha, bacitracina, batata, maçã, mecloretamina e henna têm sido implicados.

OUTROS FATORES PRECIPITANTES. O mecanismo pelo qual madeiras, plantas, alimentos, cosméticos e pelos de animais causam urticária de contato ainda não foi definido. O termo dermatite de contato por proteína é usado quando uma reação imediata ocorre após uma pele eczematosa ser exposta a determinados tipos de alimentos (peixe, alho, cebola, pepino, salsinha, cebolinha, tomate), pelos de animais (p. ex., vaca) ou substâncias de plantas. Cozinheiros que se queixam de queimação ou ardor no manejo de certos alimentos podem ter síndrome de urticária de contato.

DIAGNÓSTICO. Como não há nenhuma bateria de teste padrão para avaliação rotineira da urticária de contato, a história cuidadosa sobre a ocorrência de reações imediatas, se localizada ou generalizada, é essencial. Um *patch test* aberto pode ser realizado, aplicando uma gota da substância suspeita na superfície ventral do antebraço e observando o local para a formação de pápulas 30 a 60 minutos mais tarde. Testes fechados podem ser associados a reações mais intensas ou generalizadas.

Prick test (usando amostras frescas dos alimentos suspeitos no histórico do paciente) é um método preciso de investigação para casos selecionados de dermatite de mão em pacientes que gastam um tempo considerável de manipulação de alimentos (p. ex., trabalhadores do campo, cozinheiros). Frutos do mar são um alérgeno comum. O teste RAST (*radioallergosorbent*) pode confirmar urticária de contato de causa imunológica.

PÁPULAS E PLACAS URTICADAS PRURIGINOSAS DA GRAVIDEZ

Pápulas e placas urticadas e pruriginosas da gravidez (PUPPP), ou erupção polimórfica da gravidez, constituem a dermatose gestacional mais comum, afetando entre uma em 130 e uma em 300 gravidezes. São vistas com mais frequência em primigrávidas e começam logo no início do terceiro trimestre da gestação (média de 35 semanas) ou, ocasionalmente, no início do período pós-parto. As erupções aparecem de repente, começam no abdome em 90% dos pacientes (Fig. 6-25, *A*), e em poucos dias podem propagar-se de forma simétrica nas nádegas, braços e dorso das mãos (Fig. 6-25, *B*). As lesões iniciais podem estar confinadas em estrias. A face não está envolvida. O prurido é moderado a intenso, e escoriações raramente são vistas. As lesões iniciam como pápulas eritematosas, que muitas vezes estão rodeadas por um halo estreito e pálido. Eles aumentam em número e podem se tornar confluentes, formando placas urticadas edematosas ou lesões eritema multiforme-símile que podem ser parecidas com as lesões do herpes gestacional (penfigoide gestacional). Em outros pacientes, os locais envolvidos adquirem grandes áreas de eritema, e as pápulas permanecem discretas. Papulovesículas têm sido relatadas. A duração média é de 6 semanas, mas a erupção geralmente não é grave por mais de 1 semana. Ao contrário da urticária, a erupção permanece fixa e aumenta de intensidade, esmaecendo na maioria dos casos antes de 1 semana após o parto. Reincidência com gravidezes futuras é incomum. Não ocorrem complicações maternas ou fetais. Recém-nascidos não desenvolvem a erupção. Pápulas e placas urticadas e pruriginosas da gravidez são significativamente associadas a gravidezes múltiplas, distúrbios hipertensivos e indução do parto. Resultados perinatais são comparáveis aos das gravidezes sem PUPPP. PMID: 16253771 Foi postulado que a distensão abdominal ou uma reação a isto pode desempenhar um papel no desenvolvimento das PUPPP.

A biopsia cutânea revela infiltrado perivascular linfo-histiocítico não específico. Eosinófilos também foram registrados na maioria das biopsias. Não há nenhuma anormalidade laboratorial, e a imunofluorescência direta da lesão e da pele perilesional é negativa.

O tratamento é de suporte. A gestante pode ser tranquilizada porque o prurido rapidamente terminará antes ou após o parto. Prurido pode ser aliviado com esteroides tópicos do grupo V; compressas frescas e úmidas; banhos de aveia; e anti-histamínicos. Medicações antipruriginosas tópicas (mentol, doxe-pin) são úteis. Prednisona (40 mg/dia) pode ser necessária se o prurido

PUPPP



O abdome é frequentemente o local inicial do envolvimento. Lesões iniciais podem ser limitadas às estrias.



Erupção expandida.

Figura 6-25

torna-se intolerável. Vários pacientes foram tratados com êxito com a terapia de UVB.

URTICÁRIA-VASCULITE

Urticária-vasculite (UV) é um subconjunto de vasculite caracterizado clinicamente por lesões de pele urticariformes e histologicamente por vasculite necrosante.

Complexos imunes provavelmente se depositam na pequena vasculatura, com ativação do complemento, degranulação de mastócitos, infiltração pelas células inflamatórias agudas, depósito de fibrina e danos aos vasos sanguíneos.

Há um espectro de características clínicas e laboratoriais. Muitos pacientes têm mínimos sinais ou sintomas de doença sistêmica. Sintomas sistêmicos incluem angioedema (42%), artralgias (49%), doença pulmonar (21%) e dor abdominal (17%). Trinta e dois por cento têm hipocomplementenemia, 64% têm lesões que duram mais de 24 horas, 32% têm lesões dolorosas ou em queimação e 35% têm lesões que são resolvidas com púrpuras ou hiperpigmentação.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Em geral, os pacientes com urticária-vasculite tendem a ter um curso benigno. Na maioria dos pacientes com urticária crônica comum, as placas urticadas são resolvidas completamente em menos de 24 horas e desaparecem, enquanto novas placas surgem em outras áreas. As lesões da urticária vasculite persistem durante 1 a 7 dias e podem ter alterações residuais de púrpura, descamação e hiperpigmentação (Figs. 6-26 e 6-27). No entanto, em um estudo, as pápulas duraram menos de 24 horas em 57,4% dos pacientes, e dor ou sensibili-



Figura 6-26 As lesões iniciam como urticas eritematosas. Púrpura pode desenvolver-se com a progressão das lesões. As lesões podem ser resolvidas com pigmentação pós-inflamatória.

Figura 6-27 Urticária vasculite. Púrpura ocorre, enquanto a urticária é sanada.



dade aumentada foi relatada por 8,6%. Características extracutâneas estavam presentes em 81%, hipocomplementemia em 11% e anomalias de outros parâmetros laboratoriais (p. ex., velocidade de hemossedimentação dos eritrócitos aumentada, hematúria microscópica) em 76,6%. As lesões causam sintomas de queimação e dor local, em vez de prurido. Os pacientes com urticária-vasculite foram divididos em dois subgrupos: os com hipocomplementonemia e os com níveis normais de complemento (normocomplementêmicos).

UV NORMOCOMPLEMENTÊMICA. Urticária-vasculite normocomplementêmica é geralmente idiopática. Esta forma mais comum também tem sido descrita em pacientes com gamopatia monoclonal, neoplasia, exposição repetida ao frio e sensibilidade à luz ultravioleta.

UV HIPOCOMPLEMENTÊMICA. Pacientes com hipocomplementenemia são mais propensos a ter envolvimento sistêmico do que pacientes com níveis normais do complemento. Esta urticária-vasculite pode se apresentar com ou preceder uma síndrome que inclui doença pulmonar obstrutiva e uveíte, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren ou crioglobulinemia (que está intimamente ligada à infecção pelo vírus da hepatite B ou pelo vírus da hepatite C).

TESTES DE LABORATÓRIO. Solicitar hemograma, VHS, ureia, creatinina, FAN, complemento, anti-DNA, anti-Sm, anticorpos anti-C1q, crioglobulinas, teste de Schirmer e testes de função pulmonar.

Como a vasculite cutânea típica, a maioria dos pacientes tem uma velocidade de hemossedimentação elevada. Autoanticorpo anti-C1q desenvolve-se em distúrbios caracterizados por lesões mediadas por imunocomplexo e está presente na maioria dos pacientes com síndrome de urticária-vasculite hipocomplementêmica. Pacientes com um envolvimento mais grave possuem hipocomplementenemia (síndrome da UV hipocomplementêmica) com níveis de CH50, C1q, C4 ou C2 baixos.

BIOPSIA. A biopsia mostra um quadro histológico que é indistinguível daqueles vistos em vasculites necrosantes cutâneas (púrpura palpável). A fragmentação dos leucócitos e a deposição fibrinoide ocorrem nas paredes das vênulas pós-capilares, um padrão denominado vasculite leucocitoclástica. Há um infiltrado intersticial neutrofílico na derme.

IMUNOFLUORESCÊNCIA. Pacientes com hipocomplementenemia podem ter um padrão imunofluorescente de imunoglobulinas ou C3 conforme determinado pela rotina de imunofluorescência direta. Imunofluorescência direta em pacientes com hipocomplementenemia mostra a deposição de Ig e C3; 87% têm fluorescência dos vasos sanguíneos, e 70% têm fluorescência da zona de membrana basal. Devem-se excluir outras doenças nas quais a vasculite cutânea pode se apresentar semelhantemente como uma erupção de urticária (p. ex., doença viral, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e doença do soro).

TRATAMENTO. Prednisona em doses superiores a 40 mg/dia é eficaz. Outras medicações que podem ser eficazes são indometacina (25 mg três vezes ao dia a 50 mg quatro vezes ao dia), colchicina (0,6 mg duas ou três vezes por dia), dapsona (máximo de 200 mg/dia), baixa dose oral de metotrexato e medicamentos antimaláricos. Cinarizina é eficaz em uma alta porcentagem dos pacientes. *PMID: 18681869*

DOENÇA DO SORO

Doença do soro é uma doença produzida pela exposição medicamentosa, terapia com anticorpo monoclonal (rituximab), produtos sanguíneos, ou vacinas de origem animal. Após a exposição a esses antígenos, ocorre uma forte resposta anticorpo-hospedeiro. Estes anticorpos circulantes reagem com o recém-lançado antígeno para formar complexos antígeno-anticorpo que se precipitam. Esta é uma reação do tipo III (imunocomplexo) ou reação de Arthus. Estes imunocomplexos circulantes estão presos nas paredes dos vasos de diversos órgãos, onde eles ativam complemento. A subida do nível dos imunocomplexos é acompanhada por uma diminuição nos níveis séricos de C3 e C4 e aumento C3a/C3a desarginina, um produto da divisão de C3 cuja presença indica que o sistema complemento foi ativado por imunocomplexos. Mediadores inflamatórios são liberados. C3a/C3a desarginina, uma potente anafilatoxina, induz degranulação de mastócitos para produzir urticas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Os sintomas aparecem 8 a 13 dias após a exposição à droga ou antissoro e duram por 4 dias ou mais. Eles incluem febre, mal-estar, erupções cutâneas, artralgias, náuseas, vômito, sangue oculto nas fezes e linfadenopatia. A doença é sanada sem sequela na maioria dos casos. A erupção de pele começa com o aparecimento de outros sintomas. Uma erupção morbiliforme ou urticária é limitada ao tronco ou pode tornar-se generalizada. As mãos e os pés podem estar envolvidos.

DIAGNÓSTICO. Os leucócitos podem ser tão elevados quanto 25.000/mm^3. Níveis séricos de C3 e C4 estão abaixo do normal. Proteinúria ocorre em 40% dos pacientes. Imunofluorescência direta de lesões de pele com menos de 24 horas mostra depósitos de Ig (IgM, IgE, IgA) ou C3 nos pequenos vasos sanguíneos superficiais da pele. Atualmente, as drogas são a causa mais comum de doença do soro. Penicilina, sulfa, tiouracil, corantes de colecistografia, hidantoínas, ácido aminossalicílico e estreptomicina estão implicados com mais frequência.

TRATAMENTO. Deve-se evitar o agente agressor. Anti-histamínicos como hidroxizina controlam as urticárias. Prednisona 40 mg/dia é usada, se os sintomas são intensos.

MASTOCITOSE

Mastocitose constitui um grupo de raras doenças caracterizadas pelo crescimento anormal de mastócitos na pele, medula óssea, fígado, baço e gânglios linfáticos. Mastócitos armazenam histamina em grânulos. A histamina é liberada pelo atrito das lesões ou pela ingestão de determinados agentes. O local mais frequente de envolvimento, com todas as formas de mastocitose, é a pele. Em crianças, a doença é normalmente limitada à pele; em adultos, geralmente a mastocitose é sistêmica. Sinais e sintomas resultam de mediadores de mastócitos e infiltração de órgãos por mastócitos.

A degranulação de mastócitos causa rubor episódico, dispepsia, diarreia, dor abdominal, dores musculoesqueléticas ou hipotensão.

Exames de patologia mostrando infiltração de mastócitos confirmam o diagnóstico. Anti-histamínicos e agentes de estabilização de mastócitos, como o cromoglicato de sódio, proporcionam alívio sintomático. Interferon, cladribina e imatinibe podem ser úteis. Doença agressiva é tratada com quimioterapia ou transplante de medula óssea. A ocorrência familiar é raramente documentada. A causa da mastocitose não é conhecida. Várias mutações genéticas são documentadas.

Espectro da doença

Mastocitose compreende diversas doenças caracterizadas por um aumento anormal dos mastócitos dos tecidos. Mastocitose cutânea (MC) é a forma mais comum de mastocitose, afeta principalmente crianças e se apresenta como uma hiperplasia de mastócitos limitada à pele. A mastocitose sistêmica (MS) inclui várias entidades distintas em que os mastócitos infiltram a pele e/ou outros órgãos. O diagnóstico de mastocitose sistêmica baseia-se na presença de um critério maior e um critério menor ou, então, três critérios menores.

MASTOCITOSE CUTÂNEA

Existem vários tipos de doença de mastócitos de pele. A maioria dos casos de mastocitose pediátrica é esporádica e aparece durante os primeiros 2 anos de vida, principalmente no tronco. Urticária pigmentosa é a variante mais frequente. O prognóstico da mastocitose pediátrica é bom. Existem três principais formas de MC definidas pela OMS: urticária pigmentosa (UP), também chamada de mastocitose cutânea maculopapular (MCMP); mastocitose cutânea difusa (MCD) e mastocitoma da pele (Quadro 6-13). Uma série de subvariantes raras da UP tem sido descrita, incluindo telangiectasia maculosa eruptiva *perstans* (TMEP), uma forma nodular e uma em placa.

Quadro 6-13 **Classificação da Mastocitose Cutânea**
Solitário ou múltiplo mastocitoma(s)
Urticária pigmentosa (mastocitose cutânea maculopapular)
Mastocitose cutânea difusa
Telangiectasia maculosa eruptiva *perstans*

O diagnóstico clínico é feito por lesões de pele típicas e falta de sintomas sistêmicos. Deve-se determinar o nível da triptase sérica basal. A biopsia da pele mostra mastócitos na derme em número aumentado. Coloração imuno-histoquímica com triptase é mais sensível que as colorações metacromáticas como Giemsa ou azul de toluidina. Deve-se determinar se o paciente com mastocitose cutânea também tem mastocitose sistêmica. A Figura 6-28 apresenta uma abordagem desta avaliação diagnóstica. Mastocitose cutânea sem doença sistêmica é comum na mastocitose de início na fase pediátrica. Mastocitose cutânea é acompanhada por uma doença sistêmica na maioria dos pacientes que têm o início das lesões após os 2 anos de idade.

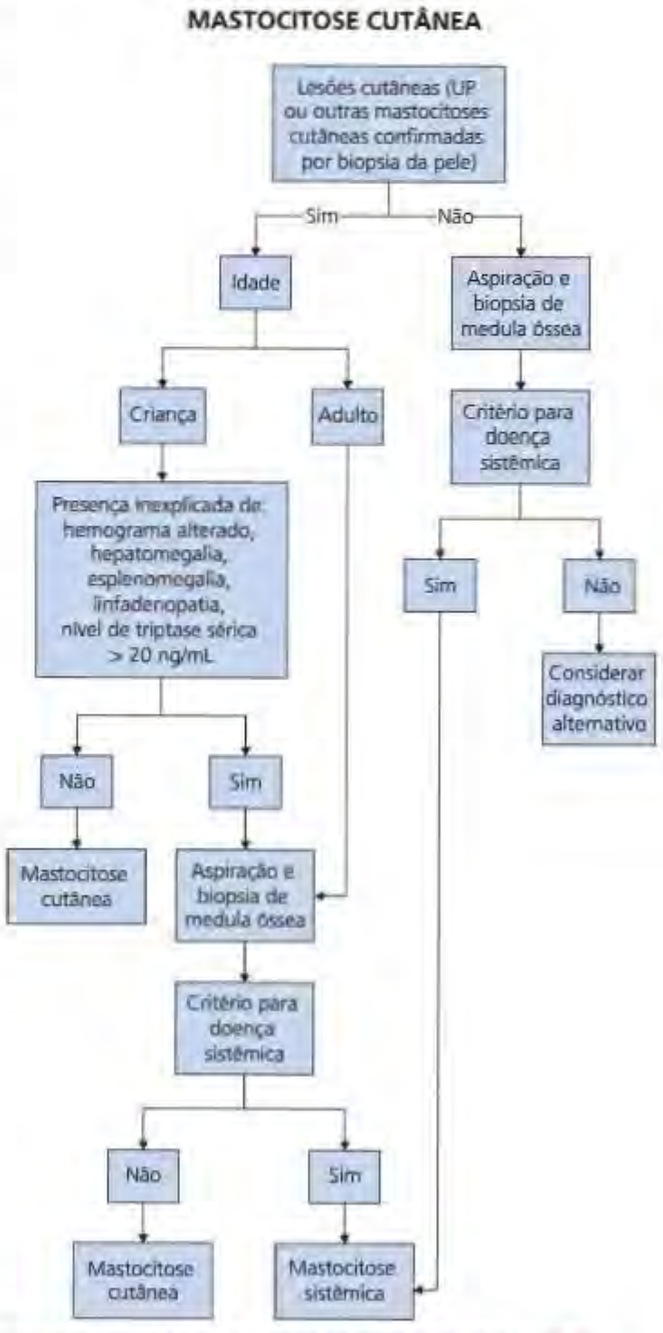


Figura 6-28 (*Annu Rev Med* 55:419-432, 2004. PMID: 14746529)

MASTOCITOMA SOLITÁRIO. Uma grande coleção solitária de mastócitos é chamada de mastocitoma (Figs. 6-29 e 6-30). Mastocitoma é o tipo mais comum de mastocitose cutânea. Existem uma ou várias lesões. São nódulos eritematosos acastanhados ou placas que podem ter vários centímetros de diâmetro. Quando sofrem atrito, induzem a formação de urticas ("sinal de Darier"), em decorrência da degranulação dos mastócitos e liberação da histamina. As lesões estão presentes ao nascimento ou se desenvolvem dentro de um tempo médio de 1 semana; a maioria aparece nos primeiros 3 meses de vida. São raros nos adultos. Bolhas podem ser vistas. Crianças raramente desenvolvem mastocitomas adicionais após 2 meses do início das lesões iniciais. A maioria ocorre nas extremidades, mas não nas palmas das mãos ou plantas dos pés. As lesões podem involuir espontaneamente. Se uma lesão não involuir, poderá ser removida cirurgicamente. Evolução para envolvimento sistêmico não ocorrerá.



Figura 6-29 Estes mastocitomas solitários aparecem como placas eritematosas acastanhadas. Eles apareceram semanas após o nascimento.



Figura 6-30 Uma bolha formada sobre este mastocitoma solitário da mão.

URTICÁRIA PIGMENTOSA. Urticária pigmentosa é a segunda mais frequente manifestação da mastocitose em crianças. Pode estar presente no nascimento, aparecer na infância, em uma idade média de 2,5 meses, e está presente em 80% dos indivíduos afetados dentro de 6 meses. Os casos melhoram gradualmente, e os sintomas são curados em cerca de 50% dos pacientes na adolescência. Urticária pigmentosa que começa após os 10 anos de idade geralmente persiste e pode ser associada à doença sistêmica. Após a idade de 10 anos, o tempo médio do aparecimento de urticária pigmentosa é 26,5 anos. As lesões são placas bem demarcadas, eritematosas acastanhadas, ligeiramente elevadas, medindo de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro. Ocorrem em pequenos grupos sobre o tronco e são frequentemente diagnosticadas como variações de pigmentação (Figs. 6-31 a 6-35). Grandes números podem ocorrer em qualquer superfície corporal. As palmas das mãos e plantas dos pés são poupadas. Membranas de mucosas podem estar envolvidas. As lesões podem aumentar em número com os anos. Bebês podem desenvolver bolhas e vesículas até 2 anos de idade. Bolhas raramente são observadas após os 2 anos. Elas são curadas sem cicatriz. Prurido, rubor e dermatografismo ocorrem. Sinal de Darier (placa urticariforme e vasodilatação que é vista após atritar as lesões) pode ser produzido (Figs. 6-31 e 6-34).



Figura 6-31 Mastocitose cutânea (urticária pigmentosa). Placas eritematosas acastanhadas, ligeiramente elevadas, medindo de 0,5 a 3,5 cm de diâmetro, tipicamente ocorrem em pequenos grupos no tronco. Uma lesão tornou-se eritematosa após ser atritada.

URTICÁRIA PIGMENTOSA



Figura 6-32 Numerosas placas espessas começaram a aparecer com um mês de idade. A criança coçava constantemente.



Figura 6-33 Inúmeras lesões apareceram aos 2 meses e têm mostrado pouca tendência a resolver. As lesões são bem toleradas, e a criança dorme sem coçar.



Figura 6-34 Mastocitose cutânea (urticária pigmentosa): Sinal de Darier. Atritar uma lesão com a ponta de algodão de um aplicador produz uma urtica que permanece confinada à lesão ou aumenta.



Figura 6-35 Numerosas pequenas pápulas, ligeiramente elevadas, eritematosa acastanhadas, apareceram neste adulto.

TELANGIECTASIA MACULOSA ERUPTIVA *PERSTANS* (TMEP) TMEP é a forma cutânea mais rara. É limitada aos adultos e consiste em telangiectasias e infiltrados esparsos de mastócitos que se assemelham a sardas. Prurido, púrpura e bolhas não ocorrem. As lesões são máculas eritematosas acastanhadas, telangiectásicas com bordas irregulares. A biopsia nos casos de TMEP revela um aumento do número de mastócitos perivasculares (Fig. 6-36).

TIPOS CUTÂNEOS DIFUSOS. Existem duas formas raras de doença cutânea generalizada. Mastocitose cutânea eritrodérmica difusa assemelha-se a uma pele normal ou a uma pele espessada, edemaciada, vermelho-acastanhada, com textura de casca de laranja. Esses pacientes pediátricos têm um infiltrado difuso de toda a pele por mastócitos. Apresenta-se antes dos 3 anos de idade. Esses pacientes têm a frequência mais alta de mastocitose sistêmica. Dermografismo com bolhas hemorrágicas é comum. Mastocitose cutânea difusa em geral resolve-se espontaneamente entre as idades de 15 meses e 5 anos. Infiltração difusa e generalizada da pele é chamada de mastocitose pseudoxantomatosa, ou xantelasmoidea, e começa na infância e persiste por toda a vida.

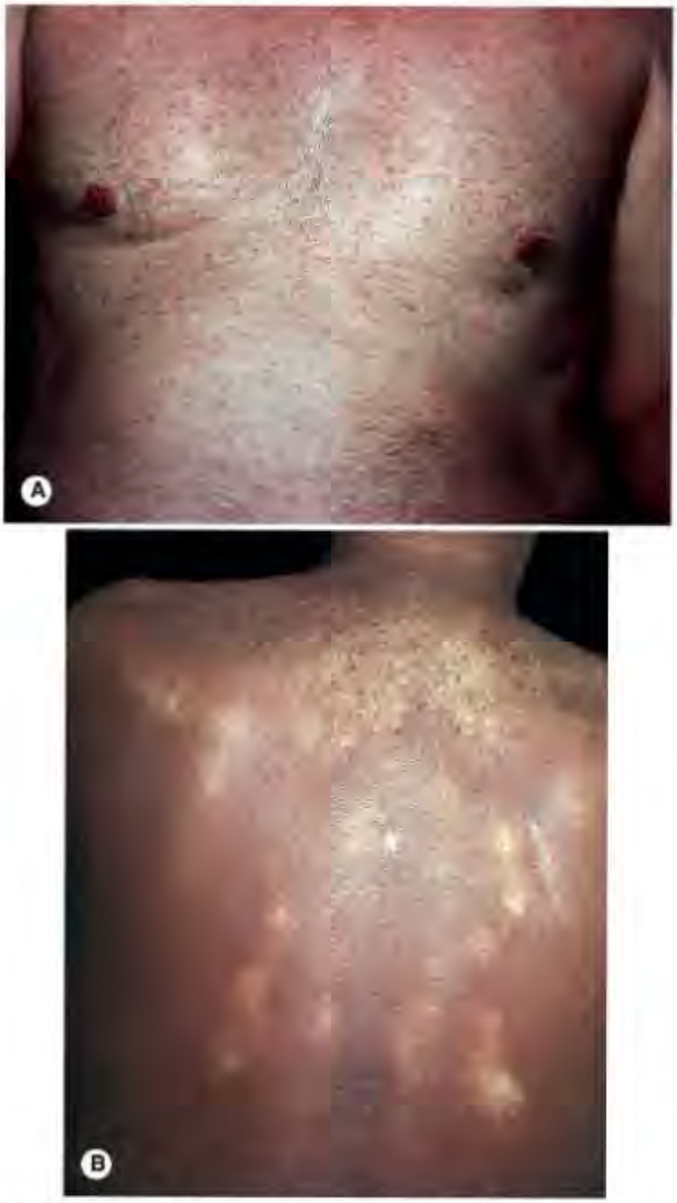


Figura 6-36 **A,** Telangiectasia maculosa eruptiva *perstans* aparece em adultos como máculas telangiectásicas. **B,** Mastocitose cutânea difusa que iniciou na infância e persistiu.

MASTOCITOSE SISTÊMICA

Mastocitose sistêmica pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente vista em crianças e adultos mais velhos. A frequência de lesões de pele varia entre 50% e 100%. Doenças sistêmicas dos mastócitos ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes adultos com urticária pigmentosa. Ocorre rubor, síncope e hipotensão. O osso é o órgão mais envolvido após a pele. Dor nos ossos é um sintoma presente. Os pacientes têm lesões ósseas difusas ou focais que podem ser vistas na radiografia. Envolvimento do trato gastrointestinal apresenta-se com náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e perda de peso. Infiltração do fígado, baço e linfonodos causa hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Leucemia de mastócitos ocorre em menos de 2% dos pacientes. É a forma mais

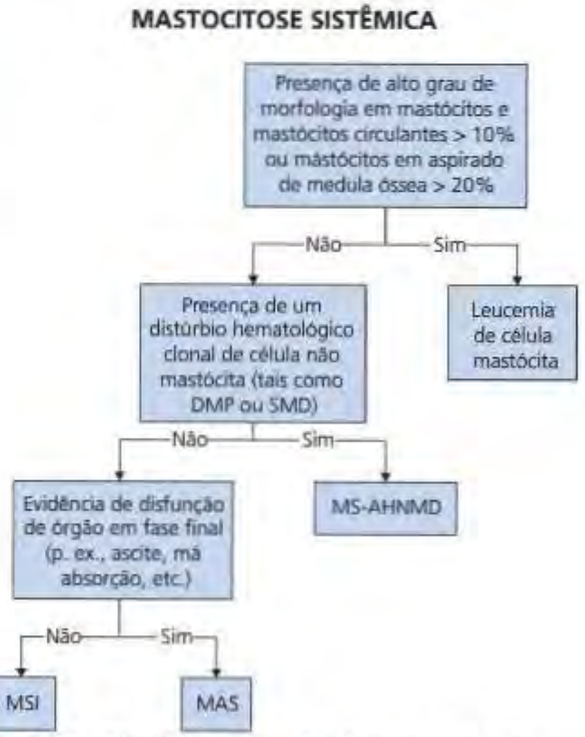


Figura 6-37 Classificação para fundamentar este diagnóstico em pacientes com um critério maior e um critério menor, ou três critérios menores. *MSA,* mastocitose sistêmica agressiva. MSI, mastocitose sistêmica indolente. *SMD,* síndrome mielodisplásica. *DMP,* distúrbio mieloproliferativo. *MS-AHNMD,* mastocitose sistêmica com doença clonal hematológica de linhagem não associada aos mastócitos. (*Annu Rev Med* 55:419-432, 2004. *PMID: 14746529*)

agressiva de mastocitose. Surge transformação maligna em 7% dos pacientes com doença sistêmica juvenil e em cerca de 30% dos pacientes com doença sistêmica de adultos.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico é feito por meio de exame histológico de medula óssea com estudo imuno-histoquímico. Imunofenotipagem de mastócitos, estudos de citogenética molecular e níveis séricos de triptase auxiliam na confirmação do diagnóstico.

A mastocitose deve ser suspeitada em pacientes com anafilaxia recorrente que se apresentam com episódios sincopais ou pré-sincopais, sem urticárias associadas ou angioedema.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA MASTOCITOSE SISTÊMICA. O diagnóstico de mastocitose sistêmica (MS) é feito quando pelo menos um critério maior e um critério menor, ou pelo menos três critérios menores, são preenchidos (Quadro 6-14). Um algoritmo de classificação da mastocitose sistêmica para fundamentar esse diagnóstico em pacientes com um critério maior e um critério menor ou três critérios menores é mostrado na Figura 6-37. São listadas as variantes cutâneas e sistêmicas na Tabela 6-6.

Quadro 6-14 **OMS-Critérios Maiores e Menores para o Diagnóstico de Mastocitose Sistêmica (MS)***

Maior

Infiltrados densos multifocais de mastócitos na medula óssea e/ou outros órgãos extracutâneos com pelo menos 15 mastócitos por campo e confirmado por coloração especial

Menor

1. Mais de 25% dos mastócitos no aspirado de medula óssea ou seções de biopsia de tecido fusiforme e imatura, ou exibição de morfologia atípica
2. Detecção de um ponto de mutação do códon 816 c-Kit ou outra mutação de kit descrita em MS no sangue, medula óssea ou tecido lesional
3. Mastócitos na medula óssea, sangue ou outros tecidos lesionais, expressando CD25 e/ou CD2
4. Nível basal total de triptase soro superior a 20 ng/mL (exceto quando existe um transtorno mieloide clonal associado, no qual este parâmetro não é válido)

*O diagnóstico de MS pode ser feito se um critério maior e um menor estiverem presentes, ou com pelo menos três critérios menores.

Tabela 6-6 Classificação de Mastocitose (Adaptado dos Critérios da Organização Mundial de Saúde)

Categoria	Recursos de diagnóstico	Prognóstico
Mastocitose cutânea	Ausência de envolvimento sistêmico Da idade de início geralmente < 2 anos	Bom
Mastocitose sistêmica indolente	Ausência de categorias avançadas de mastocitose Idade de início geralmente > 2 anos Tipo mais comum na doença de início em adultos	Bom
Mastocitose sistêmica com doença hematológica de linhagem não mastocitária	Comumente associados com distúrbios mielodisplásicos ou mieloproliferativos. Ocasionalmente visto com leucemias agudas e linfomas	A mesma da desordem sem mastócitos associados
Mastocitose sistêmica agressiva	Achados de falência orgânica causada por infiltração de mastócitos, tais como: • Falência da medula óssea • Disfunção do fígado com ascite • Esplenomegalia com hiperesplenismo • Osteólise esquelética com fraturas patológicas • Envolvimento gastrointestinal com má absorção e perda de peso	Pobre
Leucemia de mastócitos Sarcoma de mastócitos	Mastócitos com alto grau de morfologia (multilobular ou múltiplos núcleos): > 10% mastócitos do sangue periférico ou > 20% de mastócitos no esfregaço do aspirado de medula óssea Malignidade e tumor tecidual destrutivo leve Mastócitos com alto grau morfológico	Pobre Pobre
Mastocitoma extracutâneo	Raro tumor benigno consistindo de mastócitos maduros	Bom

De *Ann Rev Med* 55:419-432, 2004. PMID: 14746529

DIAGNÓSTICO

Doença de pele. Atritar uma lesão com a ponta de madeira de um aplicador induz um eritema intenso de toda a placa e uma pápula que normalmente se limita ao local atritado (sinal de Darier). Este teste é altamente característico e é tão confiável quanto uma biopsia para estabelecer o diagnóstico. Colorações metacromáticas (Giemsa ou azul de toluidina) colorem grânulos citoplasmáticos de mastócitos nas peças de biopsia. Injetar anestésico diretamente no local da biopsia pode induzir à degranulação de mastócitos.

Exames de sangue e urina. Níveis elevados de histamina no plasma têm sido demonstrados na maioria das crianças com mastocitose. Níveis elevados ocorrem em mastocitose cutânea difusa. Níveis acima do normal de histamina no plasma ou na urina correspondem ao diagnóstico de mastocitose. Deve-se medir a histamina na urina em uma alíquota de uma coleção de urina de 24 horas ou em uma amostra de urina aleatória. As medidas de histamina na urina estão sujeitas a interferências de alimentos ricos em histamina, incluindo queijos, vinhos, carnes vermelhas, espinafre, tomates, e não são confiáveis em pacientes com infecções do trato urinário. Níveis de histamina no sangue e urina são suprimidos em doentes tratados com fármacos anti-histamínicos. Pacientes não devem ter tomado drogas anti-histamínicas durante 48 horas antes do exame. Triptase é um componente de proteína da secreção dos grânulos de mastócitos. Níveis mensuráveis de triptase no sangue são encontrados 30 a 60 minutos após a ativação de mastócitos e persistem durante várias horas. Em comparação, a histamina fica ausente do sangue dentro de minutos.

Quadro 6-15 **Fatores que Induzem a Degranulação Sistêmica de Mastócitos**

Causa	Fonte
Veneno e picadas de insetos	Hymenoptera Água-viva Cobras
Drogas	Analgésicos opiáceos Codeína Morfina Polimixina B Vancomicina D-Turbocurarina Succinilcolina Radiocontraste iodado Aspirina Fármacos anti-inflamatórios Agentes Relaxantes musculares Vasopressores Outros
Mudanças de temperatura	Frio, calor
Ingestão de álcool	
Irritação mecânica	Massagem Fricção
Infecção	Bactérias Vírus *Ascaris*
Toxinas bacterianas	Peixe

Adaptado de Hartmann K, Metcalfe D: *Hematol Oncol Clin North Am* 14(3):625, 2000. *PMID: 10909043*

PROGNÓSTICO. Mastocitose de início precoce que se apresente até os 3 anos de idade tem um prognóstico muito favorável. Doença de início tardio que se apresenta entre 7 e 10 anos de idade tem maiores chances de continuar na vida adulta. Para aproximadamente 50% das crianças que têm mastocitose cutânea, os sintomas e lesões resolverão durante a adolescência. Aqueles cuja mastocitose continua na vida adulta terão uma chance de 5% a 30% de envolvimento sistêmico.

TRATAMENTO

Doença cutânea. Pacientes com urticária pigmentosa e doença sistêmica podem se beneficiar de uma combinação de antagonistas H_1 e H_2 de histamina. Cromoglicato dissódico oral reduz o prurido e as pápulas em pacientes com e sem doença sistêmica. A aplicação de pomada de dipropionato de betametasona 0,05% (Diprolene®), sob oclusão plástica por 8 horas diárias durante 6 semanas, proporciona controle do prurido e do sinal de Darier. A melhora dos sintomas tem duração média de 1 ano. Pacientes com urticária pigmentosa podem ser tratados com uma injeção intralesional de acetonido de triancinolona 40 mg/mL. Controle do prurido, perda do sinal de Darier e atrofia cutânea ocorrem dentro de 4 semanas, podendo persistir durante 1 ano. Os pacientes devem evitar os gatilhos que induzem degranulação sistêmica de mastócitos (Quadro 6-15).

Não há suporte científico para os efeitos benéficos de dietas restritivas em aminas biogênicas e liberação de histamina em pacientes com mastocitose (Quadro 6-16). O papel dessas dietas no tratamento de mastocitose permanece hipotético *PMID: 16093574*.

Tratamento de doença sistêmica. O tratamento recomendado para doença sistêmica inclui anti-histamínicos H_1 para prurido, anti-histamínicos H_2 para sintomas digestivos e epinefrina (se necessário) para episódios de hipotensão. Cromoglicato dissódico oral pode controlar os sintomas gastrointestinais. Glicocorticoides são usados para episódios frequentes de hipotensão e para ascite e diarreia associados à má absorção. Terapia com psoraleno ultravioleta A (PUVA) pode fornecer alívio temporário do prurido e desaparecimento das lesões de pele.

Reduzir sobrecarga de mastócitos. Pacientes com mastocitose sistêmica agressiva podem se beneficiar de interferon-α, que pode restringir o potencial proliferativo das células hematopoiéticas progenitoras. Imatinibe é usado para certos pacientes, que devem sofrer análise mutacional de uma amostra enriquecida com mastócitos lesionais.

Quadro 6-16 **Alimentos Ricos em Histamina e/ou Tiramina**

Queijo: Gouda, cheddar, azul dinamarquês, Emmental, queijo de cabra, queijo Gorgonzola, Mascarpone, parmesão e outros
Chocolate
Carne: fermentada, lebre, salsicha (seca), presunto cru
Peixe: arenque, cavalas defumadas, peixe defumado, camarão, peixe em conservas (sardinhas), atum, produtos de anchova
Legumes: berinjela, espinafre, couve
Álcool: cerveja e vinho
Alimentos fermentados: tamari®, marmite®, molho de soja, trassi®, tempeh®

Capítulo 7

Acne, Rosácea e Distúrbios Relacionados

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Acne**
  - Classificação
  - Etiologia e patogenia
  - Abordagem à terapia para acne
  - Tratamento da acne
  - Agentes terapêuticos para o tratamento da acne
  - Outros tipos de acne
- **Cirurgia para acne**
- **Dermatite perioral**
- **Rosácea (acne rosácea)**
  - Manifestações cutâneas
  - Rosácea ocular
- **Hidradenite supurativa**
  - Apresentação clínica
  - Patogenia
  - Tratamento
- **Miliária**
  - Miliária cristalina
  - Miliária rubra
  - Miliária profunda

ACNE

Acne, uma doença da unidade pilossebácea, surge em homens e mulheres que vivem em sociedades ocidentais e estão perto da puberdade. Na maioria dos casos, a acne se torna menos ativa quando termina a adolescência. A intensidade e a duração da atividade variam para cada indivíduo.

A doença pode ser menos intensa, com apenas alguns comedões ou pápulas, ou pode ocorrer como a acne *conglobata* altamente inflamatória e com formação difusa de cicatrizes. As formas mais graves de acne ocorrem mais frequentemente em homens, mas a doença tende a ser mais persistente nas mulheres, que podem ter exacerbações periódicas antes dos períodos menstruais, que continuam até a menopausa.

Uma visão geral do diagnóstico e tratamento é apresentada nas Figuras 7-1 a 7-3 e na Tabela 7-1.

EFEITOS PSICOLÓGICOS DA ACNE. A acne, muitas vezes, não é valorizada por não causar ansiedade no paciente e não ser merecedora de tratamento. Acreditando ser uma fase do processo de crescimento e que as lesões irão desaparecer em breve, os pais de crianças com acne adiam a procura de aconselhamento médico. Cicatrizes permanentes na pele e problemas emocionais no paciente podem ser consequências dessa omissão. A doença tem implicações que vão muito além das poucas marcas que podem surgir no rosto. As lesões não podem ser escondidas sob a roupa; cada uma é bem visível e deprecia de maneira significativa a aparência pessoal e diminui a autoestima. Insultos e zombaria dos colegas são desmoralizantes. Aparecer em público cria constrangimento e frustração. Como nos adolescentes a acne é percebida como tendo consequências pessoais e sociais importantes e negativas, a melhora da mesma está relacionada ao tratamento médico. A aparência estética facial se torna então mais aceitável para os colegas, o constrangimento diminui e os pacientes se sentem socialmente menos inibidos.

RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE. Muitos daqueles que sofrem de acne podem ficar decepcionados com os resultados do tratamento. Eles podem ser sensíveis à falta de uma boa resposta ao tratamento prescrito pelo seu médico. A adolescência geralmente é uma fase de desafio às regras impostas pelos pais, e isso é transferido para o relacionamento com o médico. A falta de adesão ao tratamento pode ser diminuída explicando-se cuidadosamente os objetivos e as técnicas de tratamento e deixando a escolha da aplicação a cargo do adolescente. Os pais que se oferecem para garantir que o adolescente siga o plano de tratamento podem incentivar a não adesão ao colocar o tratamento no contexto das lutas reais entre pais e filhos. Uma maior consideração da situação psicológica dos adolescentes melhora os desfechos terapêuticos, aumenta a adesão e leva a uma maior confiança no médico.

ACNE NA PÓS-ADOLESCÊNCIA EM MULHERES. Acne persistente de baixo grau é comum em mulheres que já trabalham. Comedões fechados são as lesões predominantes, com algumas papulopústulas. Exacerbações pré-menstruais são típicas. Muitas dessas pacientes passaram pela adolescência sem acne. Um autor postulou que o estresse crônico leva ao aumento da secreção de androgênios suprarrenais, resultando em hiperplasia sebácea e indução subsequente de comedões. Foi realizada uma pesquisa com mulheres adultas na pré-menopausa tratadas para acne inflamatória branda a moderada, sem formação de cicatriz, que haviam sido submetidas a tratamentos padrão para acne sem sucesso ou que tiveram uma apresentação clínica que sugeria hiperandrogenismo (exacerbações pré-menstruais, menstruação irregular, hirsutismo coexistente, alopecia androgenética, seborreia ou distribuição de acne na área inferior da face, na linha mandibular ou no pescoço).

A duração média da acne foi de 20 anos. A idade média na época da pesquisa foi de 37 anos e idade média de início de 16 anos foram documentadas. A acne foi relatada como persistente em 80% das mulheres.

Oitenta e três por cento relataram exacerbação com a menstruação, 67% por estresse e 26% em decorrência de dieta. A gravidez afetou na ocorrência de acne em 63% das mulheres, sendo que 41% relataram melhora e 29%, piora com a gravidez.

CLASSIFICAÇÃO DA ACNE



Figura 7-1 Pacientes que parecem semelhantes diferem na resposta ao tratamento.

Classificação

O *Consensus Conference on Acne Classification* (1990) propôs que a graduação da acne fosse realizada por meio do uso de um sistema de diagnóstico padrão, que inclui uma avaliação total das lesões e suas complicações, como drenagem, hemorragia e dor (Fig. 7-1). Ele leva em consideração o impacto total da doença, que é influenciado pela deformação que provoca. O nível de gravidade também é determinado pela incapacidade ocupacional, pelo impacto psicossocial e pela ausência de resposta ao tratamento anterior.

LESÕES DA ACNE. As lesões da acne são divididas em lesões inflamatórias e não inflamatórias (Fig. 7-2). As lesões não inflamatórias consistem em comedões abertos e fechados. As lesões de acne inflamatória são caracterizadas pela presença de um ou mais dos seguintes tipos de lesões: pápulas, pústulas e nódulos (cistos). As pápulas têm menos de 5 mm de diâmetro. As pústulas têm um núcleo central visível de material purulento. Os nódulos têm mais de 5 mm de diâmetro. Os nódulos podem tornar-se supurativos ou hemorrágicos. As lesões nodulares supurativas foram chamadas de cistos devido à sua semelhança com cistos epidérmicos inflamados. A ruptura recorrente e a reepitelização dos cistos levam a tratos sinusais revestidos de epitélio, frequentemente acompanhados de cicatrizes desfigurantes.

Para lesões de acne inflamatória, o *Consensus Painel* propôs que as lesões sejam classificadas como papulopustulosas e/ou nodulares. Quanto ao grau de gravidade, com base em uma contagem aproximada das lesões, a acne é designada como leve, moderada ou grave. Outros fatores para avaliação da gravidade da acne incluem formação contínua de cicatrizes, drenagem purulenta e/ou serossanguinolenta persistente das lesões e presença de tratos sinusais.





Figura 7-2 Classificação das lesões da acne.

TRATAMENTO DA ACNE



BRANDA

Comedões
(cravos/espinhas)

Inicie com Retinoide

Retinoide

Adapta-se em 4-8 semanas
Considerar adição de
antibacterianos tópicos

Peróxido de benzoíla
ou
Antibiótico tópico
+
Considerar aumento da
potência do retinoide
ou mudar a base



BRANDA

Pápulas/pústulas +/++
Nódulos 0

Inicie com Retinoide
ou antibacterianos
tópicos ou com ambos

Retinoide
com ou sem
Antibiótico tópico
ou
Peróxido de benzoíla

Use como terapia de
combinação inicialmente
ou adicione mais tarde

Antibiótico oral
(tentativa de 3 meses)



MODERADA

Pápulas/pústulas ++/+++
Nódulos +/++

Inicie com
antibacterianos tópicos
(terapia de "secagem")

Sulfacetamida + enxofre
ou outro
Antibiótico tópico
com
Peróxido de benzoíla
com ou
sem Antibióticos orais

Efeito máximo em 8 semanas,
então adicione retinoide
caso a acne não seja controlada

Retinoide



GRAVE

Pápulas/pústulas +++/++++
Nódulos ++/+++

Formação mínima de cicatriz
Tente tratamento
convencional tópico
ou oral antes do Accutane™

Formação de cicatriz
Longa história de
tratamento para acne
Outros tratamentos falharam
Deprimido com
a aparência

Falha do
tratamento

Accutane™
(isotretinoína)

Mulheres
Recidiva após segundo
tratamento com Accutane™
Avaliação endocrinológica

Mulheres
Falha do tratamento
Não é candidata a Accutane™

Contraceptivo oral
Espirolactona

Figura 7-3

Tabela 7-1 Tratamento Medicamentoso da Acne

Agente (classe)	Mecanismo de ação	Dosagem	Observações
Retinoides tópicos			
Tretinoína	Comedolítica, induz ortoqueratose e inibição de inflamação	Aplicar toda noite; gel: 0,025%; creme: 0,025%, 0,05%, 0,1%; gel microesponja: 0,04%, 0,1%	Tratamento de primeira linha para toda acne. Retinoides são conhecidos como causadores de irritação cutânea local. A exacerbação da acne pode ocorrer nas primeiras semanas do tratamento. Risco para gravidez: categoria C.
Adapaleno	Comedolítico, indução de ortoqueratose e inibição de inflamação	Aplicar toda noite; gel: 0,1% ou 0,3%; creme: 0,1%	Tratamento alternativo de primeira linha para toda acne. Retinoides são conhecidos como causadores de irritação cutânea local. A exacerbação da acne pode ocorrer nas primeiras semanas do tratamento. Risco para gravidez: categoria C.
Tazatoreno	Comedolítico, indução de ortoqueratose e inibição de inflamação	Aplicar toda noite; gel: 0,1%; creme: 0,1%	Tratamento alternativo de segunda linha para todos os tipos de acne devido a custo mais alto, irritação e teratogenicidade em animais de laboratório quando comparados com tretinoína e adapaleno. Retinoides são conhecidos como causadores de irritação cutânea local. A exacerbação da acne pode ocorrer nas primeiras semanas do tratamento. Risco para gravidez: categoria X.
Ácido salicílico (tem propriedades retinoides)	Ceratolítico, ação comedolítica branda	Aplicar diariamente 2 vezes ao dia; produto de limpeza IP: 2%; soluções : 0,5-2%	Produtos sem prescrição úteis para acne comedogênica branda, acne do adulto e ceratose pilar, principalmente em pacientes com pele intolerante a retinoide. Pode causar irritação cutânea local branda. Não recomendado para uso durante a gravidez.
Medicamentos antibacterianos, antibióticos e anti-inflamatórios tópicos			
Peróxido de benzoíla	Bactericida potente contra *P. acnes*, e ações queratolítica e comedolítica	Bactericida potente contra *P. acnes*, e ações queratolítica e comedolítica: 2,5%, 4%, 5%, 8%, 10% e outros	Terapia tópica de primeira linha para toda acne; reduz comedões e lesões inflamatórias, sem bactérias resistentes conhecidas. Pode causar irritação cutânea local (5%); alergia de contato (1-2,5%); branqueamento de pele, cabelos, roupas e tapetes; pode produzir tumor em animais de laboratórios. Use concentrações mais baixas (2,5-4%) para pele sensível. Risco para gravidez: categoria C.
Fosfato de clindamicina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	Aplicar 2 vezes ao dia; *solução: 1%; compressas: 1%; gel: 1%; loção: 1%	Terapia de curto prazo a intermediário para acne inflamatória branda a moderada. Pode causar irritação cutânea local, promoção de bactérias resistentes ao antibiótico; enterocolite pseudomembranosa raramente foi relatada. Risco para gravidez: categoria B.
Eritromicina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	Aplicar 2 vezes ao dia; solução: 2%; compressas: 2%; gel: 2%; loção: 1%	Terapia de curto prazo a intermediário para acne inflamatória branda a moderada. Pode causar irritação cutânea local, promoção de bactérias resistentes ao antibiótico. Risco para gravidez: categoria B.
Dapsona	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	Aplicar 2 vezes ao dia; gel: 5%	Terapia de curto prazo a intermediário para acne inflamatória branda a moderada. Pode causar irritação cutânea local. Risco para gravidez: categoria C.
Enxofre-sulfacetamida sódica	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação; enxofre é um agente queratolítico brando	Aplicar até 2 vezes ao dia; várias loções e produtos de limpeza IP ou loções com prescrição: 2-10 %	Terapia adjuvante para acne do adolescente e do adulto de branda a moderada. Pode causar irritação cutânea local e reações de contato em pacientes sensíveis à sulfonamida; tem odor desagradável. Risco para gravidez: categoria C.
Ácido azeláico (antibiótico tópico, fármaco anticomedogênico brando)	Antibacteriano modesto contra *P. acnes*, modula a formação de queratina	Aplicar 2 vezes ao dia; creme: 20%; gel: 15 %	Terapia adjuvante para acne branda a moderada, especialmente quando há hiperpigmentação, devido à capacidade de causar hipopigmentação. Pode causar irritação cutânea local, principalmente ardência e pontadas. Risco para gravidez: categoria B.
Combinação de antibacterianos tópicos			
Clindamicina-peróxido de benzoíla	Efeito bactericida potente contra *P. acnes*, agente queratolítico brando	Aplicar 1 a 2 vezes ao dia; gel com clindamicina: 1%; peróxido de benzoíla: 5%	Mais eficaz do que os componentes individuais isoladamente; o peróxido de benzoíla evita resistência bacteriana a clindamicina. Ver efeitos colaterais dos agentes individuais anteriores. Risco para gravidez: categoria C.
Eritromicina-peróxido de benzoíla	Efeito bactericida potente contra *P. acnes*, agente queratolítico brando	Aplicar 1 a 2 vezes ao dia; gel com eritromicina: 3%; peróxido de benzoíla: 5%	Combinação antibacteriana e queratolítica tópica para todo tipo de acne; mais eficaz do que os componentes individuais isoladamente; o peróxido benzoíla evita resistência bacteriana a eritromicina. Ver efeitos colaterais dos agentes individuais anteriores. Risco para gravidez categoria: C.

Continua

Tabela 7-1 Tratamento Medicamentoso da Acne — cont.

Agente (classe)	Mecanismo de ação	Dosagem	Observações
Antibióticos orais			
Tetraciclina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	250 mg VO, 4 vezes ao dia. 500 mg VO 2 vezes ao dia	Terapia oral de primeira linha para acne inflamatória moderada a grave. Pode causar fototoxicidade, infecção por levedura vaginal, dispepsia, toxicidade hepática (rara), coloração dos dentes em fetos e crianças, eficácia reduzida dos contraceptivos orais. Requer estômago vazio; não pode ser tomado com laticínios. Risco para gravidez: categoria D. Não é indicado para tratamento de acne em crianças com menos de 12 anos de idade.
Doxiciclina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	20, 40, 50, 75 ou 100 mg VO, 2 vezes ao dia; 75-100 mg VO diariamente	Alternativa mais barata à tetraciclina. Pode causar fototoxicidade relacionada à dose (requer proteção solar), infecção vaginal por levedura, dispepsia. Pode ser ingerido com alimentos. Risco para gravidez: categoria D. Não é usado para tratamento da acne em crianças com menos de 12 anos de idade.
Minociclina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	50, 75 ou 100 mg VO, 2 vezes ao dia; ou forma de liberação prolongada 45, 90 ou 135 mg ao dia	Alternativa de segunda linha para tetraciclina. Pode causar tontura, vertigem, mudança da coloração dos dentes, coloração azul-acinzentada da pele, hepatotoxicidade (rara) e síndrome semelhante ao lúpus. Pode ser ingerido com alimentos. Forma de liberação prolongada é mais cara. Risco para gravidez: categoria D. Não é indicado para tratamento da acne em crianças com menos de 12 anos de idade.
Eritromicina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	1-1,2 mg/dia VO, em doses divididas	Alternativa à tetraciclina para acne inflamatória moderada a grave. Frequentemente causa desconforto gástrico ou diarreia. Útil em grupo com faixa etária pediátrica. Risco para gravidez: categoria B.
Azitromicina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	500 mg VO, no dia 1; 250 mg/dia VO nos dias 2-5; vários outros programas são relatados na literatura	Terapia de segunda linha para acne inflamatória moderada a grave devido ao custo mais alto. Pode causar desconforto gástrico ou diarreia, icterícia colestática (rara) e angioedema. Útil na faixa etária pediátrica. Risco para gravidez: categoria B.
Ampicilina ou amoxicilina	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	500 mg VO, 2 vezes ao dia	Terapia de segunda linha para acne inflamatória moderada. Risco para gravidez: categoria B.
Sulfametoxazol-trimetoprima	Antibacteriano contra *P. acnes*, supressão indireta da inflamação	1 comprimido DS, 2 vezes ao dia	Terapia de segunda linha para acne inflamatória moderada. Pode causar desconforto gástrico, erupções cutâneas e síndrome (rara) de Stevens-Johnson. Útil quando a isotretinoína é contraindicada. Risco para gravidez: categoria C. Uso pediátrico aprovado depois dos 2 meses de idade.
Contraceptivos orais e terapia hormonal			
Acetato de noretindrona-etinilestradiol (contraceptivo oral)	Regulação de androgênios evitando picos cíclicos de progesterona	1 pílula VO por dia durante 21 dias, suspender seu uso por 7 dias, depois repita o ciclo	Tratamento de primeira linha para acne moderada a grave em mulheres com evidências laboratoriais de hiperandrogenismo. Pode causar erupções cutâneas, náuseas, vômitos, cefaleias enxaquecosas, transtornos de humor, hipertensão, irregularidades menstruais, trombose venosa, icterícia. Não é recomendado o uso em crianças ou mulheres que estão grávidas ou amamentando.
Norgestimato- etinilestradiol (contraceptivo oral)	Regulação de androgênios evitando picos cíclicos de progesterona	1 pílula VO por dia durante 21 dias, suspender seu uso por 7 dias, depois repita o ciclo	Tratamento de primeira linha para acne moderada a grave em mulheres com evidências laboratoriais de hiperandrogenismo. Pode causar erupções cutâneas, náuseas, vômitos, cefaleias enxaquecosas, transtornos de humor, hipertensão, irregularidades menstruais, trombose venosa, icterícia. Não é recomendado o uso em crianças ou mulheres que estão grávidas ou amamentando.
Espironolactona (antiandrogênio oral)	Espironolactona (antiandrogênico oral)	500-100 mg 2 vezes por dia VO	Uso não padronizado para em acne moderada a grave em mulheres com evidências laboratoriais de hiperandrogenismo. Pode causar sensibilidade das mamas, menstruação frequente, hipotensão, hiperpotassemia, feminilização de fetos do sexo masculino. Risco para gravidez: categoria C.

Tabela 7-1 Tratamento Medicamentoso da Acne — cont.

Agente (classe)	Mecanismo de ação	Dosagem	Observações
Prednisona (corticosteroide oral)	Antiinflamatório, supressão de produção suprarrenal de androgênio	Dose alta: 40 mg VO, 1 vez ao dia, reduzindo gradualmente para zero em 2-4 semanas; baixa dose: 5 mg VO, 1 vez ao dia	Alta dose: útil para controle temporário de acne nodular grave, acne *conglobata* e acne fulminante. Baixa dose: útil para supressão suprarrenal de prazo mais longo em casos raros. Pode causar desconforto gástrico, retenção de líquidos, aumento do nível de glicemia, hipertensão, comprometimento da cicatrização da ferida, oscilações de humor, distúrbios de crescimento, catarata, glaucoma. Risco para gravidez: categoria C.
Medicamento retinoide oral			
Isotretinoína (retinoide oral)	Modulação da proliferação epidérmica, indução de ortoqueratose, comedolítico, inibição da inflamação e inibição da secreção de sebo	0,5-2 mg/kg/dia VO, 1 vez por dia ou em doses divididas 2 vezes por dia, durante curso total de 20 semanas	Tratamento de escolha para acne nodular grave recalcitrante; remissões prolongadas (1-3 anos) são observadas em quase 80% dos casos. Os efeitos colaterais incluem pele seca, lábios rachados, olhos ressecados, sangramentos do nariz, perda de cabelos, defeitos congênitos importantes, hiperlipidemias, elevações transitórias de enzima hepática, dor musculoesquelética, hiperostose, densidade mineral óssea reduzida, redução da visão noturna e efeitos psiquiátricos (controverso), incluindo oscilações do humor, depressão, risco de suicídio e comportamento agressivo ou violento. Risco para gravidez: categoria X. Todos os profissionais que fazem a prescrição do fármaco, pacientes, atacadistas e farmácias que utilizam o fármaco nos EUA devem ser registrados no programa iPLEDGE aprovado pelo FDA (www.ipledgeprogram.com)

Adaptado de Bershad SV: In the clinic. Acne, *Ann Intern Med* 149(1), 2008. PMID: 18591631
DS, dupla potência; *IP*, isento de prescrição; *VO*, via oral.

Etiologia e patogenia

A Figura 7-4 ilustra o mecanismo de ação dos agentes terapêuticos e a Figura 7-5 a evolução das diferentes lesões de acne. A acne é uma doença que envolve a unidade pilossebácea e é mais frequente e intensa em áreas onde as glândulas sebáceas são maiores e mais numerosas.

A acne começa quando a produção de sebo aumenta em indivíduos predispostos. A *Propionibacterium acnes* se prolifera no

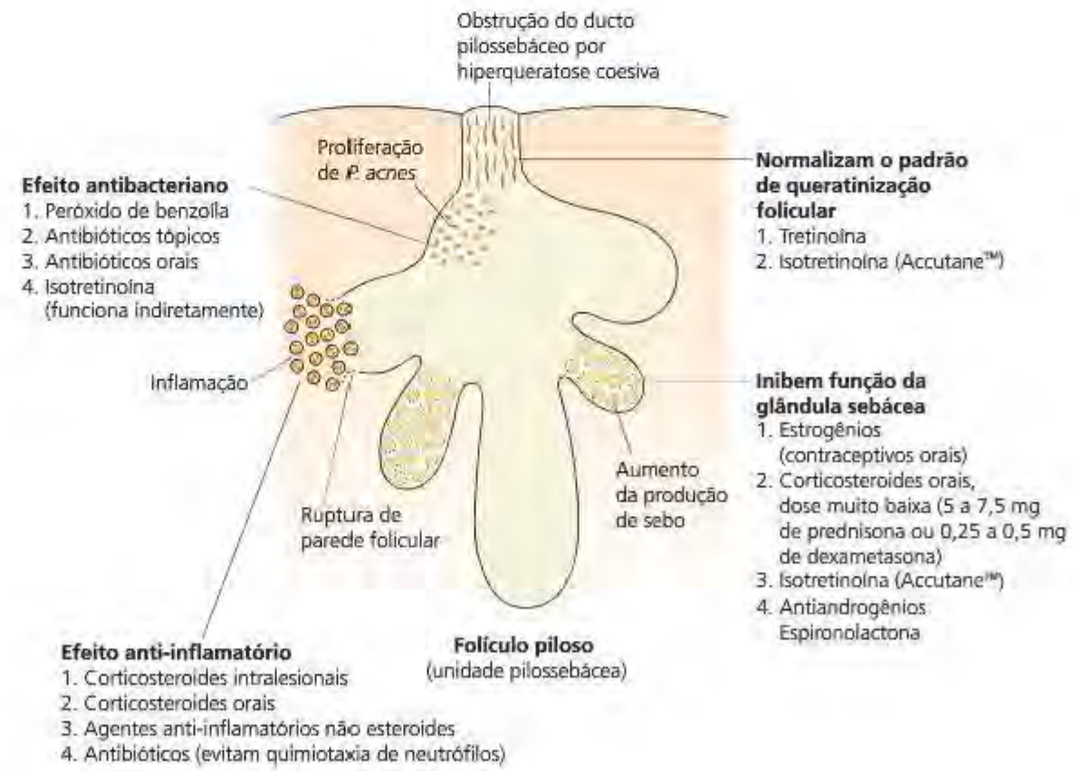


Figura 7-4 Modo de ação dos agentes terapêuticos

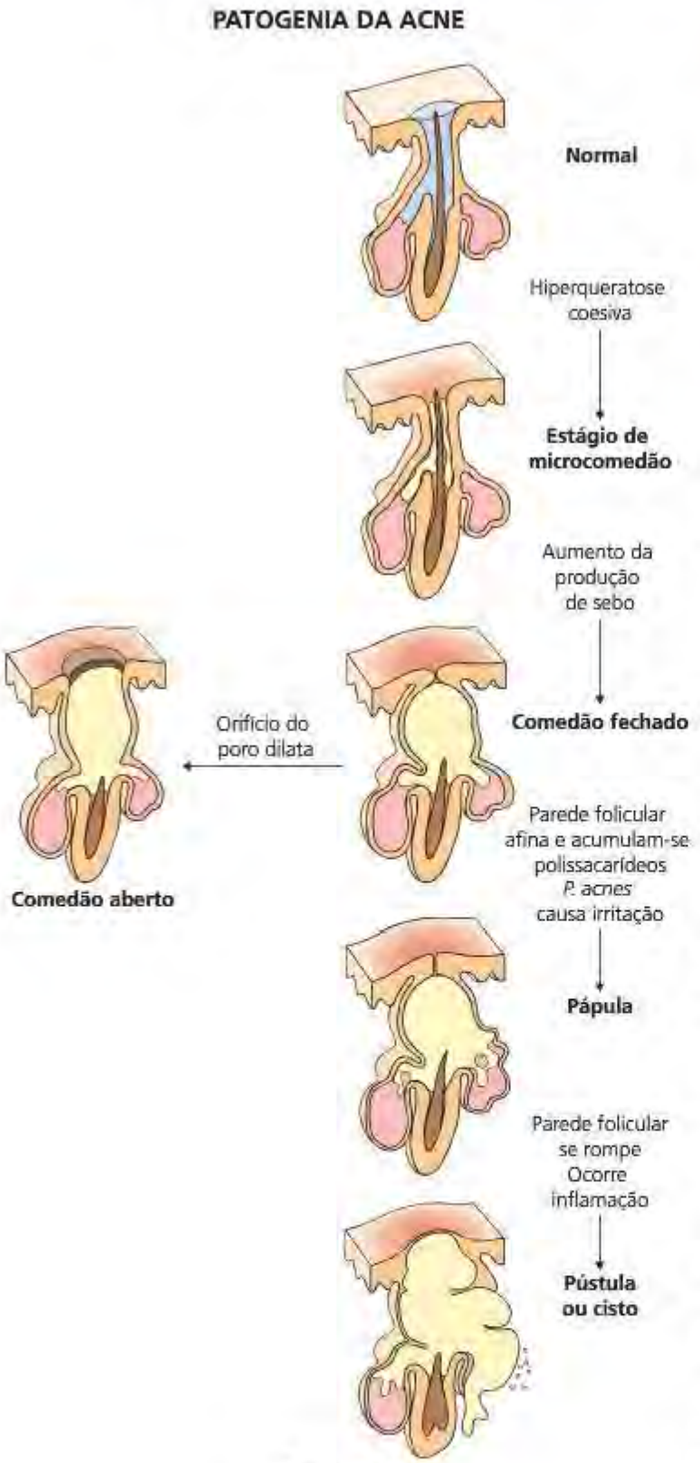


Figura 7-5

sebo, e o revestimento epitelial folicular torna-se alterado e forma tampões, chamados de comedões. Um estudo sugere que a ansiedade e a raiva são fatores significativos para os pacientes que têm acne grave.

GLÂNDULAS SEBÁCEAS. O sebo é o fator patogênico na acne; é irritante e comedogênico, especialmente quando a *P. acnes* se prolifera e modifica seus componentes. A maioria dos pacientes com acne tem uma quantidade de sebo maior que o normal.



Figura 7-6 Agrupamento de glândulas sebáceas (pequenas manchas branco-amareladas) que normalmente estão presentes na borda do vermelhão do lábio superior.

As glândulas sebáceas estão localizadas por todo o corpo, exceto nas palmas das mãos, nas plantas dos pés, no dorso dos pés e no lábio inferior. Elas são maiores e mais numerosas na face, no tórax, nas costas e na parte superior externa dos braços. Aglomerados de glândulas aparecem como glóbulos brancos relativamente grandes, visíveis na mucosa oral (manchas de Fordyce), na borda do vermelhão do lábio superior (Fig. 7-6), na aréola mamária, em mulheres (tubérculos de Montgomery), nos pequenos lábios, no prepúcio e ao redor do ânus.

As glândulas sebáceas são grandes em lactentes recém-nascidos, mas diminuem logo após o nascimento. Elas permanecem relativamente pequenas durante a lactação e na maior parte da infância, mas aumentam e tornam-se mais ativas na pré-puberdade. Os hormônios influenciam a secreção das glândulas sebáceas. A testosterona é convertida em di-hidrotestosterona na pele e atua diretamente sobre as glândulas sebáceas, aumentando o seu tamanho e a taxa metabólica. Os estrogênios, através de um mecanismo ainda não definido por completo, diminuem a secreção das glândulas sebáceas. As células das glândulas sebáceas produzem uma mistura complexa de material oleoso. As células sebáceas amadurecem, morrem, fragmentam-se e depois vão para o ducto sebáceo, onde se combinam com as células descamativas do folículo piloso inferior, e finalmente chegam à superfície da pele como sebo.

OBSTRUÇÃO DO DUCTO PILOSSEBÁCEO. A lesão acneica inicial resulta de uma obstrução no canal folicular. O aumento das quantidades de queratina resulta de alterações hormonais e de sebo modificado pela flora bacteriana de *P. acnes* existente. O número aumentado de células cornificadas permanece aderente ao canal folicular (queratose de retenção) diretamente acima da abertura do ducto da glândula sebácea, formando um tampão (microcomedão). Fatores que causam aumento da secreção sebácea (puberdade, desequilíbrios hormonais) influenciam o tamanho final do tampão folicular. O tampão aumenta atrás de um orifício folicular muito pequeno na superfície da pele e torna-se visível como um comedão fechado (pápula branca firme). O comedão aberto (cravo) surge se o orifício folicular dilatar. Um novo aumento no tamanho de um cravo continua a dilatar o poro, mas geralmente não resulta em inflamação.

O comedão fechado, de poro pequeno, é o precursor de pápulas, pústulas e cistos da acne inflamatória.

COLONIZAÇÃO BACTERIANA E INFLAMAÇÃO. *P. acnes*, um difteroide anaeróbico, está presente na pele normal e é o principal componente da flora microbiana do folículo pilossebáceo. Acredita-se que as bactérias desempenham um papel importante na acne. A *P. acnes* gera componentes que criam inflamação, tais como lipases, proteases, hialuronidase e fatores quimiotáticos. As lipases hidrolisam triglicérides do sebo formando ácidos graxos livres, que são comedogênicos e irritantes primários. Os fatores quimiotáticos atraem neutrófilos para a parede folicular. Os neutrófilos elaboram hidrolases que enfraquecem a parede. A parede afina, torna-se inflamada (pápula vermelha) e rompe-se, liberando parte do comedão na derme. Uma reação inflamatória intensa de um corpo estranho, resultando na formação da pústula ou do cisto da acne. Outras substâncias bacterianas possivelmente medeiam a inflamação por meio da estimulação de mecanismos imunes.

Abordagem na terapia da acne

CONSULTA INICIAL

ANAMNESE. Muitos pacientes têm vergonha de pedir ajuda. Qualquer sentimento de apatia ou indiferença por parte do médico será sentido, resultando em uma perda de estima e de entusiasmo para o tratamento. Um histórico cuidadoso deve ser levantado. Perguntar sobre muitos detalhes tranquiliza o paciente de que essa é uma doença para ser levada a sério e tratada com cuidado. O tratamento anterior deve ser documentado – tipos de produtos de limpeza e hidratantes, história familiar e histórico das exacerbações menstruais cíclicas. O potencial de irritação pode ser determinado por respostas à terapia de diminuição da lubrificação da pele com o peróxido de benzoíla, que, nos Estados Unidos, pode ser comprado na farmácia sem receita. Essa experiência facilita a escolha de qual potência de componentes com peróxido de benzoíla, tretinoína ou outros agentes tópicos prescrever.

PATOGENIA E CURSO CLÍNICO. A acne é uma doença hereditária. Não é possível prever quais membros de uma família irão herdá-la. A gravidade da acne em pessoas que desenvolvem a doença não está necessariamente relacionada à gravidade da acne em seus pais. A acne não termina aos 19 anos de idade, e pode persistir em uma pessoa até os 40 anos. Muitas mulheres têm seu primeiro episódio após os 25 anos de idade. Vários mitos devem ser discutidos. A acne não é causada por sujeira. O pigmento nos cravos não é a sujeira e pode não ser melanina como já se suspeitou. A lavagem excessiva é desnecessária e interfere na maioria dos programas de tratamento. A manipulação suave de pústulas é tolerada; a pressão agressiva e a escoriação produzem cicatrizes permanentes. O eritema e a pigmentação que acompanham o desaparecimento das lesões de acne, em alguns pacientes, podem levar vários meses para desaparecer.

Os pacientes não devem ter expectativas inadequadas. Na maioria dos casos, a acne pode ser controlada, mas não curada. O estresse é um fator importante de exacerbação.

ACNE E DIETA. Nas culturas ocidentais, a acne atinge até 95% dos adolescentes e persiste até a meia-idade em 12% das mulheres e 3% dos homens. Duas populações não ocidentais, a população nativa da ilha de Kitava da Papua, Nova Guiné, e os caçadores-coletores Ache do Paraguai, não têm acne. Eles comem frutas, peixe, caça e tubérculos, mas não comem nenhum cereal ou açúcar refinado.

Isso sugere que os carboidratos com alto índice glicêmico (pão, biscoitos, *donuts*, biscoitos de sal, doces, bolo, batatas fritas), aqueles que aumentam de maneira substancial os níveis de glicemia, desencadeiam uma série de alterações hormonais que causam acne. Os níveis elevados de glicemia o sangue levam ao aumento da produção de insulina. Isso afeta outros hormônios que podem causar o excesso de óleo na pele. Portanto, dietas de baixo índice glicêmico, como aquelas à base de frutas e vegetais, podem oferecer uma nova opção de tratamento para pessoas com acne e alguns estudos sustentam isso. O leite também tem sido indicado como possível agravante da acne.

COSMÉTICOS E PRODUTOS DE LIMPEZA. O uso moderado de hidratantes não oleosos e cosméticos à base de água é geralmente bem tolerado, mas uma diminuição gradual do uso de cosméticos é incentivada à medida que a acne melhora. Produtos de limpeza à base de creme devem ser evitados.

CONTRACEPTIVOS ORAIS. Se os pacientes do sexo feminino estiverem tomando contraceptivos orais, uma mudança nas combinações de estrogênio e progesterona também pode ser necessária.

AVALIAÇÃO INICIAL

TIPO DE LESÕES. Uma visão geral do diagnóstico e tratamento é apresentada no início deste capítulo (Figs. 7-1 a 7-3). Os tipos de lesões presentes são determinados (ou seja, comedões, pápulas, pústulas, nódulos ou cistos). O grau de gravidade (leve, moderada, grave) também é determinado.

GRAU DE SENSIBILIDADE DA PELE. O grau de sensibilidade da pele pode ser determinado perguntando-se sobre as experiências com medicamentos tópicos e sabonetes. O grau de pigmentação e a cor dos cabelos não são os únicos determinantes da sensibilidade da pele. Pacientes atópicos, de pele seca e com uma história de eczema geralmente não toleram a terapia com diminuição agressiva da lubrificação da pele.

SELEÇÃO DA TERAPIA. A terapia adequada para o tipo de acne é selecionada. (Para orientação inicial, veja a Fig. 7-3.) Se antibióticos forem selecionados para a terapia inicial, é melhor começar com "doses terapêuticas" (seção sobre Antibióticos Orais, p. 237).

CURSO DO TRATAMENTO. Pode-se estabelecer um programa para a maioria dos pacientes após três consultas, mas alguns casos mais difíceis exigem uma vigilância contínua. Para o resultado máximo, o tratamento deve ser contínuo e prolongado. Os pacientes que tiveram apenas algumas lesões que desapareceram rapidamente podem passar por um período experimental, sem

tratamento, em 6-8 semanas após o desaparecimento. Em uma tentativa de suprimir mais atividade, os pacientes com lesões numerosas devem continuar sob tratamento tópico contínuo por vários meses. A propensão do paciente a cicatriz deve ser verificada. Pacientes variam na sua tendência de desenvolver cicatrizes. Alguns demonstram pouca formação de cicatrizes mesmo após inflamação significativa, enquanto outros desenvolvem uma cicatriz para quase todas as lesões inflamatórias papulosas ou pustulosas. Este último grupo requer tratamento agressivo para evitar danos maiores. O uso precoce da isotretinoína pode ser justificado nesses pacientes.

Tratamento da acne

Os seguintes programas de tratamento são oferecidos somente como um guia. Devem ser feitas modificações para cada indivíduo (Fig. 7-3).

ACNE COMEDONIANA

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. O primeiro tipo de acne, em geral, é de comedões não inflamatórios ("cravos" e "cisto de *milium*") (Figs. 7-7 a 7-9). Desenvolve-se nos anos da pré-adolescência ou no início da adolescência e é causado por aumento da produção de sebo e por descamação anormal de células epiteliais. Não há lesões inflamatórias, porque a colonização com *P. acnes* ainda não ocorreu.

TRATAMENTO. A acne com comedão fechado (cisto de *milium*) responde lentamente. Uma grande massa de material sebáceo é impactada atrás de um orifício folicular muito pequeno. O orifício pode aumentar durante o tratamento, tornando possível a extração da acne por cirurgia. Os comedões podem permanecer inalterados durante meses ou evoluir para uma pústula ou um cisto.

Os retinoides (Tazorac®, Retin-A®, Differin®, Azelex®) são aplicados na hora de dormir. A base e a potência são selecionadas de acordo com a sensibilidade da pele. Tazorac® pode ser o mais eficaz e mais irritativo. Comece com uma baixa concentração do creme ou gel (disponíveis em 0,05% e 0,1%) e aumente a concentração se não ocorrer irritação. Retin-A® e Differin® são igualmente eficazes. Comece com Retin-A® creme (0,025%, 0,05%, 0,1%) ou gel (0,01% e 0,025%) ou com Retin-A Micro® (0,04 e



Figura 7-7 Comedões (cravos) são ocasionalmente inflamados.



Figura 7-8 A aparência dos comedões fechados pode ser acentuada esticando-se a pele.



Figura 7-9 Comedões fechados (cistos de *milium*). Pápulas minúsculas, brancas em forma de cúpula com um pequeno orifício folicular. O esticamento da pele acentuou essas lesões.

0,1%) ou Differin® (gel, creme, solução, compressas). Azelex® é menos potente, mas é menos irritante. Ele também tem atividade antibacteriana. Os medicamentos são usados com mais frequência quando tolerados. Adicione peróxido de benzoíla ou antibióticos tópicos ou uma combinação de medicamentos (p. ex., Benzaclin®) posteriormente para diminuir a ação do *P. acne* e a formação de lesões inflamatórias. A resposta ao tratamento é lenta e desestimulante. São necessários vários meses de tratamento. Os comedões abertos grandes (cravos) são removidos por extração; muitos são difíceis de remover. Várias semanas de tratamento facilitam a extração. A terapia tópica pode ter de ser continuada por períodos prolongados.

ACNE INFLAMATÓRIA BRANDA

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Acne pustulosa branda e papulosa inflamatória são definidas pela presença de menos de 20 pústulas. As lesões inflamatórias ocorrem em comedões após a



Figura 7-10 Acne branda com pápulas, pústulas e comedões.



Figura 7-11 Acne papulosa e pustulosa (branda). Várias pápulas estão localizadas nas bochechas.

proliferação de *P. acnes*. Pápulas ou pústulas com um mínimo de comedões podem desenvolver-se após a acne comedonal (Figs. 7-10 e 7-11).

TRATAMENTO. Peróxido de benzoíla, antibiótico tópico, ou uma combinação de medicamentos (p. ex., Benzaclin®, Duac®) e retinoide são inicialmente aplicados em noites alternadas. Inicialmente são utilizadas concentrações mais baixas. Após o período inicial de ajuste, o ácido retinoico é usado a cada noite e o peróxido de benzoíla ou antibiótico, a cada manhã. A potência dos medicamentos é aumentada se tolerada. Os antibióticos orais são introduzidos quando o número de pústulas não diminui. A terapia tópica pode ter de ser continuada por períodos prolongados.

ACNE INFLAMATÓRIA MODERADA A GRAVE

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Os pacientes que têm acne moderada a severa (mais de 20 pústulas) ficam temporariamente desfigurados (Figs. 7-12 a 7-16).

Sua doença pode ter piorado gradualmente ou pode ser agressiva desde o início. O início explosivo de pústulas pode, algumas vezes, ser precipitado por estresse. Pode haver poucos comedões ou alguns quase imperceptíveis. As áreas afetadas não devem ser irritadas durante os estágios iniciais da terapia.

TRATAMENTO. Muitos dermatologistas começam com um retinoide tópico e o combinam com um antibiótico tópico. Outros tratam com aplicação de duas doses diárias de um antibiótico tópico, peróxido de benzoíla ou uma combinação de medicamentos (p. ex., BenzaClin®, Duac®) ou de peróxido de benzoíla e sulfacetamida/enxofre. Esse programa de agente de diminuição de lubrificação da pele pode ser muito eficaz. Os pacientes sob uso de agentes redutores da lubrificação devem ajustar a frequência de aplicação para induzir uma descamação leve e contínua. A resposta ao tratamento pode ocorrer em 2 a 4 semanas. Antibióticos por via oral (tetraciclina ou doxiciclina) são usados em pacientes com mais de 10 pústulas. O tratamento deve ser continuado até que não haja mais desenvolvimento de novas lesões (2 a 4 meses) e depois deve ser reduzido gradual e lentamente. Se houver qualquer sinal de irritação, a frequência e a potência dos medicamentos de uso tópico devem ser diminuídas. Irritação, particularmente em torno das áreas da mandíbula e do pescoço, piora a acne pustulosa.



Figura 7-12 Acne papulosa e pustulosa (moderada). Há presença de muitas pústulas e várias se tornaram confluentes na área do queixo.



Figura 7-13 Pápulas, nódulos e cistos que cobrem todo o rosto. A cicatriz é extensa.



Figura 7-14 Todas as formas de terapia convencional falharam em controlar essas inúmeras pústulas. A isotretinoína eliminou a acne.

ACNE INFLAMATÓRIA MODERADA A SEVERA



Figura 7-15 Acne cística e nodular localizada. Lesões císticas e nodulares apareceram nesse paciente que tem acne crônica com comedões e pústulas.



Figura 7-16 Acne inflamatória severa com pápulas, cistos e cicatrizes.

Um retinoide pode ser introduzido caso o número de pústulas e o grau de inflamação tenham diminuído. Inicie minociclina em dose total se não houver resposta à tetraciclina ou à doxiciclina depois de 3 meses. Faz-se uma incisão delicada nas pústulas, e elas são extraídas. Injeta uma quantidade muito pequena de triancinolona (Kenalog® 2,5 a 5,0 mg/mL) em cada pústula pode produzir resultados imediatos e muito gratificantes.

Naqueles que responderem bem, pode-se começar a reduzir gradualmente o antibiótico oral e em seguida interrompê-lo.

Alguns pacientes respondem muito bem a doses mais baixas de antibióticos orais e necessitam de tetraciclina 250 mg/dia ou até mesmo em dias alternados para controle. Esses pacientes podem ser mantidos de maneira segura com baixas doses de antibióticos por via oral por períodos prolongados. Os pacientes que não respondem à terapia convencional podem ter lesões que são colonizadas por bactérias gram-negativas. Culturas de pústulas e cistos são obtidas, e um antibiótico adequado, como ampicilina, é iniciado. A resposta pode ser impressionante.

GRAVE: ACNE NODULOCÍSTICA

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A acne nodulocística inclui acne cística localizada (poucos cistos na face, no tórax ou na região dorsal), acne cística difusa (extensas áreas da face, do tórax e da região dorsal) (Figs. 7-18 a 7-27), pioderma facial (cistos inflamados localizados na face em mulheres) (Fig. 7-17) e acne conglobata (altamente inflamatória, com cistos que se comunicam sob pele, abscessos e formação de tratos sinusais) (Figs. 7-28 e 7-29).

ACNE CÍSTICA

A acne cística é uma doença grave e, por vezes, devastadora, que requer tratamento agressivo. A face, o tórax, a região dorsal e a parte superior dos braços podem ser permanentemente mutiladas por inúmeras cicatrizes atróficas ou hipertróficas. Os pacientes, por vezes, demoram a procurar ajuda, esperando que a melhora ocorra espontaneamente; consequentemente, a doença pode estar bastante avançada quando observada pelo médico.

Os pacientes frequentemente ficam constrangidos e preocupados com sua doença. Eles podem ter ansiedade, depressão, insegurança, sofrimento psíquico e isolamento social. A aparência física pode ficar tão repugnante que os adolescentes se recusam a frequentar a escola e os adultos receiam ir para o trabalho. Os pacientes relatam dificuldade em manter o emprego quando acometidos e problemas para serem aceitos no ambiente de trabalho. Os pacientes com poucos cistos inflamados podem ser tratados com um programa semelhante ao descrito para acne inflamatória moderada a grave. Antibióticos orais, terapia tópica convencional e injeções intralesionais periódicas de Kenalog® podem manter o problema sob controle adequado.

A acne cística extensa exige uma abordagem diferente. Há três variantes mais comuns de acne cística – pioderma facial, acne fulminante e acne conglobata.

PIODERMA FACIAL. O pioderma facial é uma variante distinta da acne cística que permanece restrita à face (Fig. 7-17). É uma doença de mulheres adultas na faixa etária entre a adolescência e os 40 anos. Elas apresentam surgimento rápido de cistos grandes, doloridos, eritematosos a violáceos predominantemente na parte central das bochechas. O eritema pode ser intenso. A drenagem purulenta dos cistos ocorre espontaneamente ou com traumatismo mínimo. Não há comedões, e na maioria dos casos, ocorre formação de cicatriz. Experiências emocionais traumáticas têm sido associadas a alguns casos. Muitos pacientes não têm uma história de acne.

As culturas ajudam a diferenciar essa condição da acne gram-negativa. Lesões altamente inflamadas podem ser tratadas iniciando isotretinoína e corticosteroides orais. Um estudo relatou manejo eficaz com o seguinte: tratamento foi iniciado com prednisolona (1,0 mg/kg/dia durante 1 a 2 semanas); a isotretinoína foi então adicionada (0,2 a 0,5 mg/kg/dia [raramente, 1,0 mg/kg em casos resistentes]), com uma redução paulatina do corticosteroide pelas 2 a 3 semanas seguintes; a isotretinoína foi continuada até que todas as lesões inflamatórias desaparecessem. Isso exigiu 3 a 4 meses. Nenhum dos pacientes teve recidiva. Esse grupo de pacientes era de pessoas que ficam vermelhas com facilidade, e foi sugerido que o pioderma facial é um tipo de rosácea. Os pesquisadores propuseram o termo "rosácea fulminante".

ACNE FULMINANTE

A acne fulminante é uma forma rara e de etiologia desconhecida, com um início agudo e sintomas sistêmicos. Ela acomete, mais comumente, adolescentes brancos. Suspeita-se de predisposição genética. Acne ulcerativa, necrosada e com sintomas sistêmicos



Figura 7-17 Pioderma facial (rosácea fulminante). Início rápido de inúmeras lesões eliminadas após tratamento com prednisona e isotretinoína.

ACNE NODULOCÍSTICA



Figura 7-18 Inúmeras lesões de acne cística se tornaram confluentes. A erupção ficou restrita ao queixo.



Figura 7-19 Acne nodular e cística (grave).



Figura 7-20 Acne cística. As lesões nesse paciente são principalmente císticas. Apenas algumas pústulas e comedões estão presentes.



Figura 7-21 Acne nodular e cística. Anos de atividade deixaram inúmeras cicatrizes sobre todas as costas. Vários cistos ativos estão presentes.

ACNE NODULOCÍSTICA



Figura 7-22 Cistos são as únicas lesões presentes.



Figura 7-23 Cistos e pústulas estão presentes.

Figura 7-24 Acne nodular e cística (grave). Tecido de granulação e crostas ocorreram subitamente após o início do tratamento com a isotretinoína (altas doses) 2 mg/kg/dia.



ACNE NODULOCÍSTICA

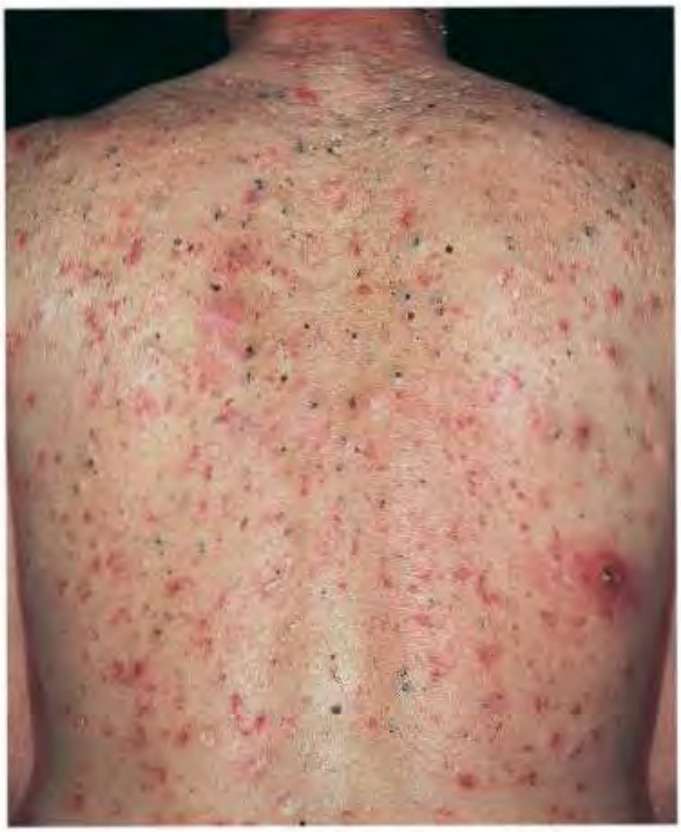


Figura 7-25 Síndrome de oclusão folicular com tríade. Acne *conglobata* faz parte da rara síndrome de oclusão folicular com tríade de acne *conglobata*, hidradenite supurativa e celulite de dissecação do couro cabeludo. Observe os cravos enormes.



Figura 7-26 Cistos podem estar localizados na parte superior das costas ou se estenderem até a cintura.



Figura 7-27 Acne nodular cística (grave), 6 meses após suspensão do uso de isotretinoína. Existem inúmeras cicatrizes atróficas e hipertróficas com pigmentação pós-inflamatória.

desenvolve-se rapidamente. Há artralgias ou dores musculares intensas, ou ambas, que acompanham o surto de acne. As lesões ósseas dolorosas ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes. Perda de peso, febre, leucocitose e velocidade de hemossedimentação elevada (VHS) são achados comuns.

A antibioticoterapia não é eficaz. Corticosteroides orais (p. ex., prednisolona 0,5 a 1,0 mg/kg) são o tratamento primário. Eles controlam rapidamente as lesões cutâneas e os sintomas sistêmicos. A isotretinoína (0,5 mg/kg) é iniciada simultaneamente e, como no tratamento da acne cística grave, é continuada por 5 meses. Comece com uma dosagem baixa de isotretinoína. Dosagens elevadas podem precipitar lesões inflamadas com tecido de granulação. A duração da terapia com corticosteroides é, frequentemente, de pelo menos 2 meses. As lesões ósseas têm um bom prognóstico; sequelas crônicas são raras.

ACNE CONGLOBATA

A acne conglobata é uma forma crônica e altamente inflamatória de acne cística em que as áreas envolvidas contêm uma mistura de comedões duplos (dois cravos que se comunicam sob a pele), pápulas, pústulas, cistos comunicantes, abscessos e drenagem de tratos sinusais (Fig. 7-28 e 7-29). A doença pode durar anos, terminando com formação de cicatrizes atróficas profundas ou queloides. A acne conglobata é parte da síndrome rara da tríade de oclusão folicular de acne conglobata, hidradenite supurativa e celulite de dissecação do couro cabeludo (Fig. 7-25). Sintomas musculoesqueléticos foram relatados em alguns desses pacientes; 85% eram negros. Não há febre ou perda de peso, como é observado na acne fulminante.



Figura 7-28 Acne *conglobata*. Abscessos e cistos ulcerados são encontrados na maior parte da área do ombro superior.

TRATAMENTO DA ACNE NODULOCÍSTICA

Assegura-se ao paciente que o tratamento eficaz está disponível. Os pacientes devem ser informados de que serão observados de perto e, se a doença tornar-se muito ativa, eles serão vistos pelo menos uma vez por semana até que a condição seja devidamente controlada. A principal meta terapêutica é evitar cicatrizes eliminando a inflamação intensa rapidamente; a prednisona algumas vezes é necessária. Cistos com tetos finos são objeto de incisão e drenagem. Cistos mais profundos são injetados com acetonida de triancinolona (Kenalog® 2,5 a 10 mg/mL).

Os pacientes que apresentam pouca tendência a cicatriz podem ser tratados como pacientes com acne inflamatória moderada a grave. A maioria dos pacientes exigirá a rápida introdução de isotretinoína. Inicie com baixas doses de isotretinoína (0,5 mg/kg ou menos) para evitar agravamento das lesões que podem ter tecido de granulação. O uso concomitante de tetraciclinas (doxiciclina, tetraciclina ou minociclina) e isotretinoína é evitado, pois pode ocorrer uma maior incidência de pseudotumor cerebral com essa combinação. Para casos muito ativos, a prednisona (a dosagem para adultos é de 20 a 30 mg, 2 vezes ao dia) é usada.

Injeções de acetonida de triancinolona intralesionais e incisão e drenagem de cistos são importantes nas primeiras semanas do tratamento. Os pacientes que estão tomando isotretinoína em geral não são tratados com outros agentes orais ou tópicos.



Figura 7-29 Acne *conglobata*. Grandes cistos comunicantes estão presentes nas bochechas; a cicatrização é extensa.

Agentes terapêuticos para o tratamento da acne

Há quatro fatores patogenéticos responsáveis pelo desenvolvimento de acne. Eles são: hiperqueratinização (formação de tampão) dos folículos pilossebáceos, aumento dos níveis de testosterona (produzindo hiperseborreia), colonização bacteriana com *P. acnes* e inflamação. Agentes tópicos influenciam pelo menos um desses fatores. Mais de 50% dos pacientes apresentam comedões e acne papulopustulosa. Esses pacientes recebem inicialmente um tratamento tópico. Esquemas de combinação, que incluem um antibiótico e um retinoide para reduzir o tamponamento folicular, são o esteio do tratamento tópico. A acne pustulosa pode responder rapidamente à terapia de secagem com uma combinação de peróxido de benzoíla e sulfacetamida e loção de enxofre. O tratamento sistêmico com antibióticos ou isotretinoína é utilizado quando ocorre formação de cicatrizes ou para acne cística.

Agentes tópicos e orais atuam em vários estágios (Fig. 7-5) na evolução de uma lesão de acne e podem ser usados isoladamente ou em combinação para aumentar a eficácia. Agentes tópicos devem ser aplicados em toda a área afetada para tratar as lesões existentes e prevenir o desenvolvimento de novas. Cremes de esteroides tópicos potentes não produzem nenhuma melhora em curto prazo em pacientes com acne moderada.

RETINOIDES

Os retinoides invertem o padrão anormal de queratinização observado na acne vulgar. Agentes que atuam de maneira comedolítica e anticomedogênica para reduzir o tamponamento folicular são os retinoides tretinoína, adapaleno e tazaroteno, o ácido azeláico e a isotretinoína. O ácido azeláico tem potência antibacteriana forte, sem indução de resistência bacteriana, semelhante ao peróxido de benzoíla. O adapaleno tem atividade anti-inflamatória. Os retinoides podem causar um aumento do ressecamento e eritema facial.

Mecanismo de ação. Os retinoides iniciam um aumento do *turnover* celular tanto nos folículos normais como nos comedões e reduzem a coesão entre as células queratinizadas. Eles agem especificamente nos microcomedões (a lesão precursora de todas as formas de acne), causando a fragmentação e a expulsão dos microtampões, a expulsão de comedões e a conversão de comedões fechados em comedões abertos. A formação de novos comedões é impedida pelo uso continuado. Pode ocorrer inflamação durante esse processo, tornando a acne temporariamente pior. A aplicação tópica contínua leva ao afinamento do estrato córneo, tornando a pele mais suscetível a queimaduras solares, lesões decorrentes do sol e irritação provocada pelo vento, frio ou clima seco. Irritantes, como adstringentes, álcool e sabonetes para acne não serão tolerados como anteriormente. A incidência de alergia de contato é muito baixa. Devido à ação direta dos retinoides no microcomedão, muitos médicos acreditam que os retinoides são adequados para todas as formas de acne.

Combinação terapia-sinergismo. Os retinoides aumentam a penetração de outros agentes tópicos, tais como antibióticos tópicos e peróxido de benzoíla. A maior penetração resulta em um efeito sinérgico com maior eficácia geral do fármaco e uma resposta mais rápida ao tratamento.

Técnicas de aplicação. A pele deve ser lavada cuidadosamente com um sabão neutro (p. ex., Purpose®, Basis®) não mais que 2 a 3 vezes por dia, usando as mãos em vez de uma toalhinha. Sabonetes especiais para acne ou abrasivos devem ser evitados. Para minimizar possível irritação, deve-se deixar a pele secar completamente, esperando-se 20 a 30 minutos antes da aplicação dos retinoides. O ácido retinoide é aplicado em uma fina camada uma vez por dia. O medicamento é aplicado em toda a área, não apenas em lesões isoladas. Uma quantidade do tamanho de uma ervilha é suficiente para uma aplicação facial completa. Pacientes com pele sensível ou que vivem em climas frios e secos podem começar com uma aplicação em dias alternados ou a cada 3 dias. A frequência de aplicação pode ser gradualmente aumentada para até 2 vezes por dia, se tolerado. Os cantos do nariz, da boca e dos olhos devem ser evitados; essas áreas são as mais sensíveis e as mais facilmente irritáveis. Os retinoides são aplicados no queixo com menor frequência durante os estágios iniciais da terapia; o queixo é sensível e normalmente é a primeira área a ficar vermelha e escamosa. Devem-se usar protetores solares durante os meses de verão se for prevista exposição.

Resposta ao tratamento *Uma a 4 semanas:* Durante as primeiras semanas, os pacientes podem experimentar vermelhidão, ardor ou descamação. Aqueles com irritação excessiva devem fazer aplicações menos frequentes (ou seja, em dias alternados ou a cada 3 dias). A maioria dos pacientes se adapta ao tratamento dentro de 4 semanas e volta às aplicações diárias. Aqueles que toleram aplicações diárias podem avançar para uma dosagem mais elevada ou para uma solução mais potente.

Três a 6 semanas: Novas pápulas e pústulas podem surgir pois os comedões ficam irritados durante o processo de deslocamento. Pacientes que não têm consciência desse fenômeno podem interromper o tratamento. Alguns pacientes nunca pioram e, às vezes, começam a melhorar drasticamente por volta da quinta ou sexta semana.

Após 6 semanas: a maioria dos pacientes melhora por volta da nona a décima segunda semana e apresentam melhora contínua depois. Alguns pacientes nunca se adaptam a retinoides e experimentam irritação contínua ou prosseguem piorando. Um tratamento alternativo deve ser selecionado se a adaptação não tiver ocorrido por volta de 6 a 8 semanas. Alguns pacientes adaptam-se, mas nunca melhoram. Os retinoides podem ser continuados por meses para evitar o surgimento de novas lesões.

TRETINOÍNA. A tretinoína (Retin-A®) é eficaz para acne não inflamatória que consiste em comedões abertos e fechados. Está disponível em diversas preparações: Retin-A® em gel (0,025% e 0,01%) e Retin-A® Microgel (0,04% e 0,1%) e Retin-A® creme (0,1%, 0,05% e 0,025%).

TAZAROTENO. O tazaroteno (Tazorac®) é um retinoide mais recente. Está disponível como gel (0,05%, 0,1%) e creme (0,05%, 0,1%). Tazaroteno gel 0,1% (uma vez ao dia) é mais eficaz do que o gel de tretinoína a 0,025% (uma vez ao dia) na redução do número de pápulas e comedões abertos e atinge uma redução mais rápida de pústulas na acne facial branda a moderada. O tazaroteno gel a 0,1% em dias alternados é tão eficaz quanto o adapaleno gel a 0,1% uma vez por dia. A tolerabilidade do tazaroteno gel é comparável à do gel de tretinoína a 0,025%,

microesferas de gel de tretinoína a 0,1% (Retin-A® Micro) e adaptaleno gel a 0,3%. A tolerabilidade do tazaroteno é melhor quando se inicia a terapia com um esquema de dias alternados.

Um método de contato curto pode ser eficaz. Aplique o gel por apenas alguns minutos, depois enxague-o.

ADAPATALENO. O adapaleno (Differin®) está disponível como gel ou creme. Possui atividade semelhante à tretinoína no processo terminal de diferenciação do folículo piloso. O adapaleno tem uma atividade anti-inflamatória. O adapaleno gel a 0,1% é tão eficaz quanto o gel de tretinoína a 0,025% para acne branda a moderada. É mais bem tolerado do que a tretinoína em gel. Não causa sensibilidade ao sol. Differin® gel a 0,3% já está disponível.

ÁCIDO AZELÁICO. Creme de ácido azeláico (Azelex®) é um composto de ocorrência natural que tem propriedades antiqueratinizantes, antibacterianas e antiinflamatórias. É eficaz para acne não inflamatória e inflamatória. É uma monoterapia eficaz para as formas de acne branda a moderada, com uma eficácia geral comparável à da tretinoína (0,05%), peróxido de benzoíla (5%) e eritromicina tópica (2%). Sua eficácia pode ser aumentada quando é usado em combinação com outros medicamentos tópicos, tais como peróxido de benzoíla gel a 4%, gel de clindamicina a 1%, creme de tretinoína a 0,025% e eritromicina gel a 3%/gel de peróxido de benzoíla a 5%. O creme de ácido azeláico pode ser combinado com antibióticos orais para o tratamento de acne moderada a grave e pode ser usado como terapia de manutenção, quando os antibióticos são interrompidos. Não causa sensibilidade ao sol ou irritação local significativa. Não induz resistência em casos de *P. acnes*.

PERÓXIDO DE BENZOÍLA

O principal efeito do peróxido de benzoíla é antibacteriano; portanto, é mais eficaz para a acne inflamatória que consiste em pápulas, pústulas e cistos, embora muitos pacientes com acne com comedão respondam a ele. O peróxido de benzoíla é menos eficaz que a vitamina A ácida em destruir o microcomedão. O peróxido de benzoíla e a isotretinoína reduzem significativamente as lesões não inflamatórias em 4 semanas. Em um estudo, com o uso de peróxido de benzoíla obteve-se um efeito mais rápido sobre as lesões inflamadas com reduções significativas em 4 semanas, enquanto com o uso de isotretinoína ocorreu uma melhora significativa em 12 semanas.

O peróxido de benzoíla está disponível para venda com ou sem prescrição. Alguns exemplos de preparações de peróxido de benzoíla são gel à base de água (Benzac® AC 2,5%, 5% e 10%), gel com base de álcool (Benzagel® 5% e 10%) e gel à base de acetona (Persa-Gel® 5 % e 10%) (ver Formulário Farmacêutico). Géis à base de água são menos irritantes, mas géis à base de álcool, se tolerados, podem ser mais eficazes. O peróxido de benzoíla também está disponível em uma base de sabonete em dosagens de 2,5% a 10%.

PERÓXIDO DE BENZOÍLA/FORMULAÇÕES ANTIBIÓTICAS. As combinações de eritromicina/peróxido de benzoíla (Benzamycin®) e clindamicina/peróxido de benzoíla (Benza-Clin®, Duac®) são superiores para acne inflamatória e não inflamatória, se comparadas com cada combinação usada isoladamente. A combinação clindamicina/gel de peróxido de benzoíla tem uma vantagem sobre a eritromicina/gel de peróxido de benzoíla, porque o primeiro não necessita de refrigeração. Os dois produtos têm eficácia semelhante.

O peróxido de benzoíla produz um efeito de secagem que varia de descamação suave a formação de escamas, descamação e rachadura. Os pacientes devem ser tranquilizados de que o ressecamento não provoca rugas. O peróxido de benzoíla provoca uma redução significativa na concentração de ácidos graxos livres, através do seu efeito antibacteriano no *P. acnes*. Essa atividade é presumivelmente causada pela liberação de radicais livres de oxigênio, que é capaz de oxidar proteínas bacterianas. O peróxido de benzoíla parece reduzir o tamanho das glândulas sebáceas, mas ainda não se sabe se a secreção de sebo é suprimida ou não. Os pacientes devem ser advertidos de que o peróxido de benzoíla é um agente de branqueamento que pode estragar a roupa.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO. O peróxido de benzoíla deve ser aplicado em uma camada fina em toda a área afetada. A maioria dos pacientes apresenta leve eritema e descamação durante os primeiros dias de tratamento, mesmo com concentração mais baixa, mas se adaptam em 1 ou 2 semanas. Anteriormente, acreditava-se que era necessária uma descamação vigorosa para o efeito terapêutico máximo; embora muitos pacientes tenham melhorado com essa técnica, outros pioraram. Um resultado terapêutico adequado pode ser obtido a partir de aplicações diárias do gel de 2,5% ou 5% e, gradualmente, aumentando ou diminuindo a frequência de aplicações e a potência até que ocorra ressecamento brando e descamação suave.

REAÇÃO ALÉRGICA. Aproximadamente 2% dos pacientes desenvolvem dermatite alérgica de contato ao peróxido de benzoíla e devem interromper seu uso. O surgimento súbito de eritema difuso e vesiculação sugere alergia de contato ao peróxido de benzoíla.

RESSECAMENTO E AGENTES DE DESCAMAÇÃO

A técnica mais antiga para o tratamento da acne é a utilização de agentes que induzem um ressecamento brando contínuo e uma descamação da pele. Em pacientes selecionados, especialmente aqueles com acne pustulosa, essa técnica pode fornecer resultados rápidos e eficazes. Produtos que exigem prescrição e os que não exigem utilizados para esse fim contêm enxofre, ácido salicílico, resorcinol e peróxido de benzoíla. Antes do uso da tretinoína e de antibióticos, essa abordagem garantia resultados bastante aceitáveis para muitos pacientes.

O objetivo é estabelecer uma descamação branda e contínua variando a frequência da aplicação e a potência do agente. O tratamento é interrompido temporariamente caso o ressecamento se torne grave. A técnica de secagem e descamação pode ser recomendada para pacientes que relutam em consultar o médico ou aos pais que perguntam sobre os filhos que estão começando a desenvolver acne. Se a melhora for insignificante, após uma tentativa de 8 semanas, o paciente deve considerar uma avaliação médica. Dois agentes eficazes são o peróxido de benzoíla e a sulface-

tamida a 10%, loção de enxofre a 5% (Sulfacet-R®). Um é usado na parte da manhã e o outro, à noite, ou quantas vezes tolerado.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

Os antibióticos tópicos são úteis para a acne pustulosa branda e de comedões. Eles podem ser prescritos inicialmente ou como terapia adjuvante após o paciente adaptar-se à tretinoína ou ao peróxido de benzoíla. Os ensaios clínicos demonstraram que a aplicação 2 vezes por dia é tão eficaz quanto a tetraciclina oral 250 mg tomada 2 vezes ao dia ou a minociclina 50 mg 2 vezes ao dia. A maioria das soluções é à base de álcool e pode produzir algum grau de irritação. Cleocin T® loção não contém propilenoglicol e pode ser menos irritante para alguns pacientes. A clindamicina (Cleocin T® compressas, solução e loção) é um antibiótico tópico comumente utilizado. Dapsona gel a 5% (Aczone®) tem propriedades antibióticas e anti-inflamatórias.

ANTIBIÓTICOS ORAIS

Os antibióticos têm sido usados por cerca de quatro décadas para o tratamento da acne papulosa, pustulosa e cística (Tabela 7-1).

MECANISMO DE AÇÃO E DOSAGEM. Acredita-se que o principal efeito dos antibióticos decorra de sua capacidade de diminuir a população folicular de *P. acnes*. O papel de *P. acnes* na patogenia da acne não é completamente compreendido. Fatores quimiotáxicos dos neutrófilos são secretados durante o crescimento bacteriano, e estes podem desempenhar um papel importante na iniciação do processo inflamatório. Pelo fato de vários antibióticos utilizados para tratar a acne poderem inibir a quimiotaxia de neutrófilos *in vitro*, acredita-se que eles atuam como agentes anti-inflamatórios. As concentrações inibitórias submínimas de minociclina mostraram ter um efeito anti-inflamatório ao inibir a produção de fatores quimiotáxicos de neutrófilos nas bactérias comedonianas. Cepas resistentes de *P. acnes* foram descobertas.

PROPIONIBACTÉRIA RESISTENTE AOS ANTIBIÓTICOS E TERAPIA DE LONGO PRAZO. A *P. acnes* é sensível a vários antibióticos, mas a prevalência de *P. acnes* resistente a antibióticos vem aumentando. Os genes de resistência são facilmente transferidos entre diferentes bactérias. Após o tratamento com antibióticos tanto sistêmicos quanto orais, *P. acnes* desenvolve resistência em mais de 50% dos casos, e estima-se que um em cada quatro pacientes com acne é portador de cepas resistentes a tetraciclina, eritromicina e clindamicina. Resistência a minociclina é rara. Transporte de cepas resistentes resulta em falha terapêutica de alguns, mas não de todos, os esquemas antibióticos. Em muitos pacientes com acne, a continuação do tratamento com antibióticos pode ser inadequada ou ineficaz. É importante reconhecer a falha terapêutica e alterar o tratamento em conformidade. O uso de antibióticos rotacionais por longo prazo está obsoleto e irá apenas exacerbar a resistência aos antibióticos.

TRATAMENTO DE LONGO PRAZO. Os pacientes podem expressar preocupação sobre o uso em longo prazo de antibióticos por via oral, mas a experiência tem mostrado que esta é uma prática segura. O monitoramento laboratorial de rotina dos pacientes que recebem antibióticos por via oral em longo prazo para a acne raramente detecta uma reação adversa ao medicamento e não justifica o custo de tais exames. O monitoramento laboratorial deve ser limitado a pacientes que podem estar em maior risco de reação adversa ao medicamento.

DOSAGEM E DURAÇÃO. Melhores resultados clínicos e uma menor taxa de recaída após a suspensão de antibióticos são atingidos pelo início com doses mais elevadas, sendo reduzidas apenas após o controle ser atingido. Doses iniciais típicas são de tetraciclina 500 mg, 2 vezes por dia; doxiciclina 100 mg, 1 ou 2 vezes por dia; minociclina 100 mg, 2 vezes ao dia e amoxicilina 500 mg, 2 vezes ao dia. Os antibióticos são prescritos em doses divididas; há uma maior adesão ao tratamento com uma dosagem 2 vezes ao dia. Os antibióticos devem ser tomados durante semanas para serem eficazes e usados por muitas semanas ou meses para atingir o benefício máximo. Tentativas de controlar a acne com ciclos de curta duração de antibióticos, como muitas vezes é tentado para evitar exacerbações pré-menstruais da acne, geralmente não são eficazes.

TETRACICLINA. A tetraciclina é amplamente prescrita para a acne. Uma grande desvantagem é a exigência de que a tetraciclina não seja ingerida com alimentos (especialmente laticínios), determinados antiácidos e ferro, os quais interferem na absorção intestinal do fármaco. A falha em aderir a essas restrições é responsável por muitas das falhas terapêuticas da tetraciclina.

Dosagem. A eficácia e adesão são obtidas iniciando-se a administração de tetraciclina 500 mg, 2 vezes ao dia, mantendo essa dosagem até que ocorra uma diminuição significativa no número de lesões inflamatórias, geralmente em 3 a 6 semanas. Posteriormente, a dosagem pode ser reduzida para 250 mg, 2 vezes ao dia, ou a terapia oral pode ser interrompida e substituída por antibióticos tópicos. Os pacientes que não respondem após 6 semanas a doses adequadas de tetraciclina oral devem receber um tratamento alternativo. Por razões desconhecidas, um número significativo de pacientes que tomava tetraciclina exatamente conforme orientados não responde a doses elevadas, enquanto outros respondem muito favoravelmente a 250 mg, 1 vez por dia ou 1 vez a cada 2 dias, e sofre exacerbações quando são feitas tentativas de interromper o tratamento.

Efeitos adversos. A incidência de fotossensibilidade a tetraciclina é baixa, mas aumenta quando doses mais elevadas são usadas. Todas as mulheres devem ser advertidas sobre o aumento da incidência de vaginite por *Candida albicans*. A bula dos contraceptivos orais adverte que pode ocorrer redução da eficácia e aumento da incidência de hemorragias com tetraciclina e outros antibióticos. Embora essa associação não tenha sido comprovada, é prudente informar os pacientes sobre esse risco potencial. Pseudotumor cerebral, um distúrbio autolimitado no qual a regulação da pressão intracraniana é prejudicada, é uma complicação rara do tratamento com tetraciclina. O aumento da pressão intracraniana provoca papiledema e cefaleias intensas. O aumento da

pressão intraocular pode levar à deficiência visual progressiva e, subsequentemente, à cegueira.

DOXICICLINA. A doxiciclina é um medicamento seguro e eficaz. É comumente prescrito para acne. Estudos de doxiciclina (50 e 100 mg) não mostraram diferença significativa entre sua eficácia clínica e a da minociclina no tratamento da acne. A doxiciclina é mais barata do que a minociclina. A incidência de fotossensibilidade é baixa, mas aumenta com o aumento dos níveis de dosagem (Fig. 7-30).

Dosagem. Iniciar com 100 mg, 1 ou 2 vezes por dia e diminuir a dose quando o controle for obtido. A doxiciclina pode ser ingerida com alimentos.

MINOCICLINA. A minociclina (cápsulas e comprimidos com ranhuras para divisões em doses iguais, de 50 mg e 100 mg; comprimidos de liberação prolongada de 45 mg, 90 mg e 135 mg) é um derivado da tetraciclina que provou seu valor em casos de acne pustulosa que não respondiam à terapia convencional com antibióticos orais. A minociclina é cara; há formas genéricas disponíveis. Um estudo que comparou a minociclina (50 mg, 3 vezes ao dia) com tetraciclina (250 mg, 4 vezes ao dia) revelou que a minociclina resultou em melhora significativa nos pacientes que não responderam à tetraciclina. Os pacientes que responderam à tetraciclina tiveram uma melhora significativamente avançada quando mudaram para a minociclina. O efeito inibitório sobre a absorção gastrointestinal com alimentos e leite é significativamente maior para a tetraciclina que para a minociclina. O alimento provoca uma inibição de 13% na absorção da minociclina e 46% de inibição da tetraciclina; o leite, uma inibição de 27% da minociclina e uma inibição de 65% da tetraciclina. O esquema mais simples e o início precoce da melhora clínica contribuem para uma melhor adesão do paciente. Portanto, não há justificativa para o uso de minociclina como terapia oral de primeira linha.

Dosagem. A dose inicial mais comum é de 50 a 100 mg, 2 vezes ao dia. A dosagem é diminuída quando se observa uma diminuição significativa no número de lesões, geralmente em 3 a 6 semanas. Solodyn é uma minociclina de liberação prolongada. É um comprimido que deve ser tomado uma vez ao dia, prescrito com base no peso do paciente para atingir a dose de aproximadamente 1 mg/kg. O comprimido de 45 mg é indicado para pacientes na faixa de 45-59 kg. O comprimido de 90 mg é indicado para pacientes que pesam 60-90 kg, e o comprimido de 135 mg é indicado para pacientes pesando 91-136 kg .

Efeitos adversos. A minociclina é altamente lipossolúvel e penetra facilmente no líquido cerebroespinhal, causando ataxia relacionada à dose, vertigens, náuseas e vômitos em alguns pacientes. Em indivíduos suscetíveis, os efeitos colaterais no sistema nervoso central (SNC) ocorrem nas primeiras doses da medicação. Se reações adversas no SNC persistirem após a dosagem ser reduzida ou após as cápsulas serem tomadas junto com alimentos, uma terapia alternativa é indicada. A penetração da barreira hematoencefálica pode causar pseudotumor cerebral. A síndrome de pseudotumor cerebral associada à minociclina é relatada em doses diárias de 50 a 200 mg. A duração do tratamento variou de menos de 1 semana a 1 ano. Os sintomas foram cefaleia (75%), distúrbios visuais transitórios (41%), diplopia (41%), zumbido pulsátil (17%) e náuseas e vômitos (25%). Casos de hepatite medicamentosa e reações semelhantes ao lúpus têm sido relatados. Advirta os pacientes para relatar quaisquer sintomas.



Figura 7-30 Reação grave a queimadura solar ocorreu com formigamento e ardência neste paciente que continuou a tomar a doxiciclina.

Uma pigmentação azul-acinzentada da pele, da mucosa oral, das unhas, da esclera, do osso e da glândula tireoide tem sido encontrada em alguns pacientes, geralmente aqueles que tomam dosagens elevadas de minociclina por longos períodos (Figs. 7-31 e 7-32). A pigmentação da pele tem sido relatada em cicatrizes deprimidas de acne, em locais de inflamação cutânea, como máculas semelhantes a hematomas na parte inferior das pernas e como mudança generalizada de cor, sugerindo um bronzeado fraco. A pigmentação pode persistir por longos períodos após a minociclina ser descontinuada. As consequências desses depósitos são desconhecidas. Manchas nos dentes (que duram anos) localizadas na metade incisal até três quartos da coroa têm sido relatadas em adultos, geralmente após anos de uso de minociclina. Em contrapartida, a coloração dentária produzida pela tetraciclina ocorre no terço gengival dos dentes em crianças tratadas antes dos 7 anos de idade. Hepatite autoimune, reações semelhantes à doença do soro e lúpus induzido por fármacos foram relatados em casos raros. p-ANCA pode ser um marcador sorológico para o desenvolvimento de doença autoimune em pacientes que recebem minociclina. *PMID: 17408394*

CLINDAMICINA. A clindamicina (cápsulas de 75 mg e 150 mg) é um antibiótico oral altamente eficaz para o controle da acne. Seu uso tem sido reduzido nos últimos anos por causa de sua associação com colite pseudomembranosa grave causada por *Clostridium difficile*, que, felizmente, na maioria dos casos, responde a antibióticos por via oral ou intravenosa. A clindamicina é eficaz em dosagens que variam de 75 a 300 mg, 2 vezes ao dia.

AMPICILINA OU AMOXICILINA. O uso prolongado de antibióticos orais para o tratamento da acne pode resultar no surgimento de cistos e pústulas que produzem micro-organismos gram-negativos quando cultivados. A ampicilina (cápsulas de 250 mg e 500 mg) é eficaz para essa acne chamada de gram-negativa. A ampicilina é frequentemente eficaz para o tratamento da acne inflamatória leve a moderada convencional e é uma alternativa segura para pacientes que não respondem à tetraciclina. A ampicilina pode ser prescrita para acne durante a gravidez ou durante o aleitamento. Uma dose de 500 mg, 2 vezes por dia é mantida até que se atinja o controle satisfatório. A dosagem é então reduzida. Alguns pacientes experimentam um surto de atividade em doses mais baixas e devem voltar a tomar 500 mg, 2 vezes ao dia.

CEFALOSPORINAS. Há vários relatos de indícios casuais exaltando a eficácia das cefalosporinas. Esses fármacos podem ser considerados para uso em acne pustulosa resistente a antibióticos.

TRIMETOPRIM E SULFAMETOXAZOL. Trimetoprim e sulfametoxazol (Bactrim®, Septra®), ou trimetoprim isolada, são úteis para tratar a acne gram-negativa e a acne resistente à tetraciclina. A dosagem para adultos é de 160 mg de trimetoprim combinada com 800 mg de sulfametoxazol, 1 ou 2 vezes por dia.

TRIMETOPRIM. Uma dose de trimetoprim 300 mg, 2 vezes ao dia, pode ser considerada se outros antibióticos falharem.

ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS. Eritromicina (p. ex., E-Mycin® 250 mg ou 333 mg; Eryc® 250 mg; EES400® mg) não é mais um tratamento medicamentoso de primeira linha como era anteriormente. A *P. acnes* resistente a eritromicina é um problema significativo. Alguns pacientes podem ainda, no entanto, responder à eritromicina ou a fármacos afins, tais como a azitromicina (Zitromax®). A azitromicina tem uma meia-vida longa e é administrada em uma única dose de 250 mg ou 500 mg, 3 vezes por



Figura 7-31 Pigmentação azul apareceu nas unhas depois de tomar minociclina por 2 anos. A pigmentação persistiu.



Figura 7-32 Pigmentação azul apareceu na testa depois de tomar minociclina para rosácea durante 3 anos.

semana. Muitos outros modelos foram testados. Três pulsos mensais de azitromicina 500 mg durante 3 dias consecutivos foram eficazes. *PMID: 18608747*

TRATAMENTO HORMONAL

Acne pode ser o sinal de uma superprodução de androgênios. Síndrome do ovário policístico, anovulação, doença de Cushing e tumores secretores de androgênios causam acne e hirsutismo.

ANDROGÊNIOS. Os androgênios são produzidos em resposta aos hormônios da hipófise (hormônio luteinizante, hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]). A testosterona é produzida pelos testículos e, em menor escala, pelos ovários. A desidroepiandrosterona (SDHEA) é produzida nas glândulas suprarrenais e convertida em testosterona. A testosterona é convertida nos tecidos-alvo pela 5-alfa-redutase em di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona e a DHT se ligam ao mesmo receptor androgênico nos sebócitos. A DHT tem 10 vezes mais afinidade com o receptor do que a testosterona. A acne é observada apenas na presença de DHT. Uma combinação dos efeitos dos androgênios circulantes e dos efeitos de seu metabolismo no folículo piloso modula a produção de sebo e a gravidade da acne. Androgênios (testosterona livre [Tl], sulfato de desidroepiandrosterona [SDHEA]) são os hormônios mais importantes na patogenia da acne. A testosterona livre é a fração ativa da testosterona e determina uma androgenicidade plasmática.

POPULAÇÃO DE PACIENTES. Há um grupo de mulheres com acne resistente ao tratamento, de início tardio ou persistente. Algumas dessas mulheres apresentam sinais que sugerem androgenismo, como hirsutismo, irregularidades menstruais, disfunção menstrual, mas outras são normais. Os níveis de androgênios séricos podem ou não ser elevados.

ANORMALIDADES DA OVULAÇÃO. Distúrbios de ovulação foram encontrados em 58,3% das mulheres com acne, com uma prevalência de anovulação na acne juvenil e de insuficiência lútea na acne de início tardio/persistente. As mulheres acometidas pela acne de início tardio ou persistente têm uma incidência alta de doença de ovário policístico. Ovários policísticos não são necessariamente associados a distúrbios menstruais, obesidade ou hirsutismo. A presença de ovários policísticos em pacientes com acne não se correlaciona com a gravidade da acne, infertilidade, distúrbios menstruais, hirsutismo ou anormalidades endocrinológicas bioquímicas.

QUANDO SOLICITAR EXAMES HORMONAIS. A maioria das mulheres com acne possui concentrações de androgênios séricos normais e não requer avaliação sorológica. Mulheres que apresentem início rápido (1 a 4 meses) da acne, hirsutismo, alopecia androgenética ou sinais de virilização, como voz baixa, aumento da massa muscular, aumento da libido ou clitoromegalia, requerem triagem para descartar um tumor. Níveis totais de testosterona superiores a 200 ng/dl (7 nmol/L) sugerem um possível tumor, geralmente de origem ovariana. Níveis séricos de testosterona de 170 ng/dl (6 nmol/L) podem ser observados na doença do ovário policístico e exames de imagens podem confirmar o diagnóstico. Tumor suprarrenal (raro) pode ser suspeito se o nível plasmático de SDHEA for maior que 800 mcg/dl (valor normal, 350 mcg/dl). Uma segunda indicação para avaliação hormonal é quando há obesidade, acantose *nigricans* ou preocupação com diabetes ou síndrome de Cushing. A resistência à insulina é comum em mulheres hiperandrogenêmicas com síndrome de ovários policísticos.

Quadro 7-1 **Mulheres mais Adequadas para o Tratamento Hormonal**

Maior probabilidade de responder ao tratamento hormonal
Aumento da oleosidade facial (seborreia)
Exacerbações pré-menstruais da acne
Acne inflamatória na linha da mandíbula e do pescoço
Outras indicações
Aparecimento da acne em adultos
Piora da acne quando adulto
Falhas no tratamento com intolerância a tratamentos padrão
Insucesso do tratamento com Accutane™
História de irregularidade menstrual
História de cistos ovarianos
Hirsutismo pela história ou pelo exame
Alopecia androgenética

Adaptado de Shaw JC: *Dermatol Clin* 19:169, 2001. *PMID: 11155581*

EXAMES A SEREM SOLICITADOS. Os exames incluem a testosterona total e Tl, SDHEA, estimulação com ACTH, prolactina, hormônio luteinizante, hormônio foliculoestimulante, perfil lipídico e testes de tolerância à glicose. Tl e SDHEA são as maneiras mais práticas de avaliar as influências hormonais na mulher. SDHEA é o melhor índice de atividade androgênica suprarrenal.

INDICAÇÕES DE TRATAMENTO. A terapia antiandrogênica é reservada para mulheres com acne que têm sinais clínicos de excesso de androgênios e para aquelas nas quais outros tratamentos falharam (Quadro 7-1). As mulheres que tiveram respostas incompletas aos antibióticos sistêmicos podem ser tratadas com contraceptivos orais, espironolactona ou ambos. A maioria das pacientes com acne não tem anormalidades androgênicas séricas. A supressão profunda do sebo produzido pela isotretinoína tem, em grande medida, eliminado a necessidade de terapia antiandrogênica. Pacientes com níveis séricos de androgênios anormais podem ser gerenciados, conforme descrito na Tabela 7-2.

OPÇÕES DE TRATAMENTO. O tratamento hormonal para acne é realizado por bloqueio do receptor de androgênio ou supressão da produção de androgênios. Há três opções para o tratamento da acne de maneira sistêmica com a manipulação hormonal. Estrogênios (contraceptivos orais) suprimem os androgênios ovarianos; antiandrogênios (espironolactona, acetato de ciproterona) atuam em nível periférico (folículo piloso, glândula sebácea); e glicocorticoides (prednisona, dexametasona) suprimem os androgênios suprarrenais. Inibidores da 5-alfarredutase não são comumente utilizados para tratar a acne. O tratamento recomendado é mostrado na Tabela 7-2.

Tabela 7-2 Tratamento Hormonal da Acne

Fármaco	Indicação (ver também Tabela 7-1)	Mecanismo de ação	Dose
Contraceptivos orais	Falha dos antibióticos Não houve resposta à secreção de dexametasona TI * elevado	Inibição ovariana da secreção de androgênio	(Ver Tabela 7-3)
Espironolactona	Falha dos antibióticos	Bloqueio receptor androgênico	25-200 mg/dia, em geral, administrados em doses divididas
Dexametasona ou prednisona	SDHEA elevado SDHEA normal, mas há falha na prescrição de antibióticos ou Accutane™ Não responsivo a contraceptivos orais ou espironolactona	Inibe secreção suprarrenal de androgênio	0,25 a 0,5 mg à noite 5-10 mg/dia ou em dias alternados, à noite

SDHEA, sulfato de desidroepiandrosterona; *TI*, testosterona livre.

CONTRACEPTIVOS ORAIS. Hipersecreção ovariana de androgênios pode ser suprimida com contraceptivos orais. A maioria dos contraceptivos orais (Tabela 7-3) contém combinações de estrogênios e agentes progestacionais. Os contraceptivos orais com estrogênio (p. ex., etinilestradiol) e progesteronas de baixa atividade androgênica são os mais úteis. A maioria das progesteronas sintéticas tem algum grau de atividade androgênica, que é indesejável em pacientes que já apresentam sinais de excesso de androgênios.

A combinação de contraceptivos orais reduz o efeito androgênico cutâneo, suprimindo a liberação de gonadotrofinas (hormônio luteinizante), o que resulta em supressão da produção de androgênios ovarianos. Os contraceptivos orais também regulam os ciclos menstruais em mulheres oligomenorreicas e reduzem os efeitos colaterais dos bloqueadores do receptor de androgênio.

Em muitos casos, há uma exacerbação da acne após a suspensão do uso de contraceptivos orais. A seleção de um agente adequado pode fornecer o benefício da terapia eficaz para a acne em mulheres que escolheram um contraceptivo oral para controle da natalidade. Mulheres com seus 30 ou 40 anos, sem fatores de risco como tabagismo ou história familiar de doença cardiovascular prematura, podem usar com segurança baixas doses de contraceptivos orais para reduzir a secreção de androgênios ovarianos.

Indicações. Os contraceptivos orais são úteis para pacientes que precisam realizar controle da natalidade, tenham acne de início tardio e sofram exacerbações durante o período menstrual. Os contraceptivos orais são geralmente combinados com retinoides tópicos e sistêmicos, peróxido de benzoíla tópico e antibióticos tópicos ou sistêmicos.

Medicamentos específicos. Os contraceptivos orais são eficazes na redução de lesões inflamatórias e não inflamatórias da acne facial. Norgestimato/etinilestradiol (Ortho Tri-cyclen®), acetato de noretindrona/etinil estradiol (Estrostep®) e drospirenona/etinilestradiol (YAZ®) são aprovados pelo FDA para o tratamento da acne. Levonorgestrel/etinilestradiol (Alesse®) também é eficaz (Tabela 7-2). Após 6 a 9 meses de uso, há uma redução na contagem de lesões inflamatórias, de 30% a 60%, com melhora ocorrendo em 50% a 90% das pacientes. Qualquer contraceptivo oral que contenha estrogênio favorece efeitos positivos semelhantes. Os efeitos sobre a acne de progestágenos injetáveis e sistemas de adesivos não foram avaliados, e os contraceptivos que contêm apenas progesterona podem tornar a acne pior.

Efeitos colaterais dos contraceptivos orais. Existe um risco aumentado de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Esses riscos são maiores em pacientes que fumam ou que têm uma história de hipertensão, diabetes ou enxaqueca. Os contraceptivos orais podem aumentar ligeiramente o risco de desenvolvimento de câncer de mama, mas têm alguns efeitos protetores contra câncer de ovário e endométrio. Os efeitos colaterais mais comuns são alterações de humor, sensibilidade nas mamas, náuseas e hemorragias.

Antibióticos e contraceptivos orais. Dados científicos e farmacocinéticos disponíveis não suportam a hipótese de que os antibióticos (com exceção da rifampicina) reduzem a eficácia contraceptiva de contraceptivos orais. O American College of Obstetricians and Gynecologists declarou que tetraciclina, ampicilina, doxiciclina e metronidazol não afetam os níveis de esteroides dos contraceptivos orais. Em uma ação legal, um tribunal

Tabela 7-3 Anticoncepcionais orais – aprovados pela FDA para Tratamento da Acne

Nome comercial	Estrogênio	Progesterona
Estrostep™	Etinilestradiol 20, 30, 35 mcg	Noretindrona, 1 mg
Ortho Tri-Cyclen™	Etinilestradiol 35 mcg	Norgestimato 0,18; 0,125; 0,25 mg
YAZ™	Etinilestradiol 20 mcg	Drospirenona 3 mg

declarou que não havia evidências de nexo de causalidade entre o uso de antibióticos e a redução da eficácia dos contraceptivos orais. Há evidências de que o suporte para a contracepção não é necessário em mulheres que usam contraceptivos orais de forma confiável durante o uso de antibiótico oral.

ESPIRONOLACTONA. A espironolactona (SPL) é um bloqueador dos receptores de androgênios que tem propriedades antiandrogênicas e é usado para tratar a acne, hirsutismo e alopecia androgênica. Os homens não toleram a alta incidência de efeitos colaterais endócrinos; portanto, ela só é usada em mulheres. A SPL reduz a produção de esteroides nos tecidos suprarrenal e gonadal. Nas mulheres, a concentração sérica total de testosterona diminui e o nível de sulfato de desidroepiandrosterona é reduzido ou permanece inalterado. Os níveis de testosterona livre ficam inalterados ou são reduzidos. A SPL atua como um antiandrogênico perifericamente, bloqueando competitivamente os receptores para di-hidrotestosterona nas glândulas sebáceas.

Indicações. Insucessos no tratamento são comuns em mulheres adultas. A espironolactona é muito bem-sucedida no tratamento de muitas mulheres adultas com acne.

A espironolactona pode ser usada com antibióticos ou anticoncepcionais orais ou como monoterapia. Portanto, ela pode ser usada quando a fonte de androgênio é suprarrenal ou ovariana, ou quando a triagem para androgênios séricos é normal. O acetato de ciproterona tem efeitos semelhantes (disponível fora dos Estados Unidos). Uma formulação de acetato de ciproterona, combinada com 50 ou 35 mg de estradiol, está disponível fora dos Estados Unidos. Esses fármacos (Diane® e Dianette®) podem ser usados tanto como contraceptivos orais, quanto como inibidor de receptores androgênicos.

Acne. Espironolactona provoca uma redução significativa na secreção de sebo e uma diminuição na contagem das lesões dos pacientes. Estudos mostram que a SPL, em uma dosagem de 200 mg/dia, suprime a produção de sebo em 75% e pode reduzir as contagens de lesões em até 75% durante um período de 4 meses. Indicações para a sua utilização estão listadas no Quadro 7-2. A espironolactona pode ser usada em doses baixas (50 a 100 mg/dia) como fármaco único ou como adjuvante em terapias padrão para acne. O desaparecimento da acne ocorreu em 33% dos pacientes tratados com baixas doses de espironolactona, 33% tiveram melhora acentuada, 27,4% apresentaram melhora parcial e 7% não mostraram nenhuma melhora. O esquema de tratamento foi bem tolerado, sendo que 57,5% não relataram efeitos adversos. A incidência de efeitos colaterais aumenta com doses maiores. Em outro estudo, a espironolactona 50 mg, 2 vezes por dia, foi administrada nos dias 5 a 21 do ciclo menstrual. O efeito adverso mais comum foi metrorragia, que parece ser bem tolerada. A incidência de metrorragia pode ser significativamente reduzida pela adição de pílulas anticoncepcionais à rotina dos pacientes.

Quadro 7-2 **Diretrizes para Tratamento da Acne com Espironolactona (comprimidos de Aldactone™ de 25, 50, 100 mg)**

A. Indicações

1. Mulher adulta com acne facial inflamatória
2. Influência hormonal sugerida por
   a. Exacerbações pré-menstruais
   b. Início após a idade de 25 anos
   c. Distribuição na parte inferior da face, incluindo a linha da mandíbula e o queixo
   d. Aumento da oleosidade da face
   e. Hirsutismo facial coexistente
3. Resposta inadequada ou intolerância ao tratamento padrão com terapias tópicas, antibióticos sistêmicos ou isotretinoína
4. Presença de sintomas coexistentes, tais como irregularidades menstruais, ganho de peso pré-menstrual ou outros sintomas da síndrome pré-menstrual

B. Avaliação pré-tratamento

1. Avaliação dos androgênios séricos geralmente não é necessária porque a maioria das mulheres com acne apresenta níveis séricos normais. No aspecto clínico do surgimento da acne com outros sinais de virilização, a avaliação por um endocrinologista pode ser necessária.
2. Determinação das medidas de controle adequadas ao nascer
3. Discussão dos potenciais efeitos colaterais à espironolactona oral
4. Obtenção de pressão arterial inicial

C. Diretrizes para iniciar o tratamento

1. Comece com 1 ou 2 mg/kg/dia (50-100 mg/dia) em dose única diária para minimizar os efeitos colaterais. Não se sabe se uma dosagem 2 vezes ao dia tem uma vantagem sobre uma dose única diária.
2. Verifique os níveis séricos de potássio e a pressão arterial em um mês. A obtenção de um hemograma completo é opcional, pois anormalidades hematológicas ocorrem apenas raramente.
3. As terapias tópicas e os antibióticos sistêmicos podem ser continuados enquanto o tratamento com espironolactona é iniciado. A redução gradual das terapias padrões pode então ser possível à medida que uma resposta benéfica à espironolactona é observada.
4. Os contraceptivos orais, se não forem contraindicados, podem ser administrados concomitantemente no início do tratamento com espironolactona ou podem ser considerados se houver desenvolvimento de irregularidades menstruais.
5. Se nenhuma resposta clínica for observada em 1 a 3 meses, considere aumentar a dosagem para 150 mg ou 200 mg/dia conforme tolerância. Boas respostas clínicas podem ser seguidas por uma redução da dosagem para a menor dose diária eficaz.
6. Se houver desenvolvimento de efeitos adversos, considere a redução da dose; considere adicionar um contraceptivo oral para irregularidades menstruais.
7. O tratamento eficaz do hirsutismo geralmente requer períodos de tratamento mais longos e doses maiores do que as utilizadas para obter benefício clínico no tratamento da acne.

De Shaw JC: *J Am Acad Dermatol* 24:236, 1991.
PMID: 1826112

Espironolactona com e sem contraceptivos orais. Um total de 27 mulheres (com idades entre 18 e 43) com acne facial papulosa ou nodulocística grave foram tratadas com um contraceptivo oral combinado contendo 30 mcg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona (Yasmin®) e com 100 mg de espironolactona ingerida diariamente. Não se encontrou elevação significativa do nível sérico de potássio. Ambas as medicações foram dadas como uma dose única matinal. Oitenta e cinco por cento das pacientes ficaram totalmente livres das lesões de acne ou apresentaram melhora excelente no final do estudo de 6 meses. *PMID: 17964689* A dosagem foi diferente em outro estudo. A partir do quinto dia do ciclo menstrual cada paciente recebeu 100 mg/dia de espironolactona divididos em doses matinais e noturnas, sendo cada dose de 50 mg, durante 16 dias. As pacientes não to-

maram contraceptivos orais. Os resultados de ambos os estudos foram semelhantes. PMID: 15752283

Reações adversas. Os efeitos colaterais são dependentes da dose. A incidência é baixa e a gravidade é geralmente leve, e mais mulheres toleram o tratamento. Ocorrem irregularidades menstruais (80%), como amenorreia, aumento ou diminuição do fluxo, sangramento no meio do ciclo e tempo encurtado do ciclo.

Os contraceptivos orais reduzem a incidência e a gravidade das irregularidades menstruais. Aumento ou sensibilidade nas mamas e diminuição de libido são raros. Outros efeitos incluem hiperpotassemia leve, cefaleia, tonturas, sonolência, confusão, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Não há casos documentados de tumores relacionados com espironolactona em seres humanos. A segurança do uso de espironolactona durante a gravidez é desconhecida.

CORTICOSTEROIDES. Os corticosteroides podem ser considerados em casos recalcitrantes de acne não responsiva a contraceptivos orais ou espironolactona e para pacientes com níveis elevados de SDHEA. Os corticosteroides podem ser usados sozinhos ou em combinação com contraceptivos orais e antiandrogênicos. Um nível elevado de SDHEA indica superprodução de androgênios suprarrenais. É prescrita dexametasona (0,25 a 0,5 mg ao dormir, diariamente ou em dias alternados) ou prednisona (5 a 7,5 mg ao dormir, uma vez ao dia ou em dias alternados). Baixas doses de esteroides administradas na hora de dormir impedem que a hipófise produza ACTH extra e, assim, reduzem a produção de androgênios suprarrenais. A dexametasona pode ser a escolha mais racional para a supressão da suprarrenal com a sua duração de ação mais longa. O fármaco é administrado na hora de dormir para que os níveis eficazes estejam presentes no início da manhã, quando a secreção de ACTH é mais ativa. A dose inicial deve ser dexametasona 0,25 mg ou prednisona 2,5 mg, e a dosagem deve ser aumentada para 0,5 mg de dexametasona ou prednisona 5,0-7,5 mg se o nível de SDHEA não for reduzido após 3 a 4 semanas de tratamento. A terapia é continuada por 6 a 12 meses, mas os benefícios podem persistir além desse tempo. Essa baixa dosagem produz uma melhora clínica e suprime os níveis de SDHEA. Nessas doses, alguns pacientes experimentam desligamento do eixo suprarrenal-hipófise ou outros efeitos adversos do fármaco. Testes de estimulação do ACTH ou de níveis de cortisol no início da manhã podem ser realizados periodicamente para se certificar de que não há supressão suprarrenal. Nem todos os pacientes respondem.

CIPROTERONA. O antiandrogênio acetato de ciproterona (ACP) está disponível fora dos Estados Unidos. É o antiandrogênio hormonal mais amplamente utilizado. A ciproterona é um potente bloqueador do receptor de androgênio, tem atividade de progesterona e é usado como a progesterona em contraceptivos orais fora dos Estados Unidos. Doses baixas (2 mg/dia) como parte dos contraceptivos orais (Dianette®, Diane®) são altamente eficazes na melhora da acne.

ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína (cápsulas de 10, 20, 30, 10 mg de Accutane®, Amnesteen®, Sotret®; ácido 13-*cis*-retinoico), um retinoide oral relacionado a vitamina A, é um agente muito eficaz para o controle da acne e na indução de remissões de longo prazo, mas não é adequada para todos os tipos de acne. A isotretinoína afeta todos os fatores etiológicos principais implicados na acne. Ela reduz expressivamente a excreção de sebo, a queratinização folicular e as contagens ductais e de superfície de *P. acnes*. Esses efeitos são

Quadro 7-3 **Diretrizes para o Tratamento da Acne com Isotretinoína (Cápsulas de 10, 20, 30 e 40 mg)**

Indicações

Acne cística grave, recalcitrante
Acne nodular e inflamatória grave, recalcitrante
Acne moderada que não responde à terapia convencional
Pacientes que formam cicatriz
Oleosidade excessiva
Pacientes gravemente deprimidos ou dismórficos

Variantes incomuns

Acne fulminante
Foliculite gram-negativa
Pioderma facial

Dosagem

Dose cumulativa total determina a taxa de remissão

Dose cumulativa de 120-150 mg/kg

88% dos pacientes têm uma remissão completa estável quando tratados nesse intervalo de dose
Nenhum benefício terapêutico de doses > 150 mg/kg
0,5 a 1,0 mg/kg/dia durante 4 meses – ciclo típico da prescrição
Benefício ideal a longo prazo: 1,0 mg/kg/dia para o ciclo inicial da prescrição
1,0 mg/kg/dia × 120 dias = 120 mg/kg

Trate com 1 mg/kg/dia, especialmente em

Pacientes jovens
Homens
Acne grave
Acne de tronco

Trate com 0,5 mg/kg/dia em

Pacientes idosos, principalmente homens
Dose dupla no final de 2 meses se não houver resposta

Duração

Em geral, em 85% dos casos a acne desaparece em 4 meses, com uma dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia; 15% requerem prescrição mais prolongada
Pode ser tratada com menor dosagem durante período mais longo para chegar à dosagem cumulativa total ideal

Recidiva

39% de recidiva (geralmente dentro de 3 anos, a maioria no prazo de 18 meses)
23% necessitam de antibióticos
16% exigem isotretinoína adicional

Cursos complementares de isotretinoína

Parece ser seguro
Resposta é previsível
Alguns pacientes necessitam de 3 a 5 ciclos
Dose cumulativa para cada curso não deve exceder 150 mg/kg

Adaptado de Layton AM, Cunliffe WJ: *J Am Acad Dermatol* 27:S2, 1992 PMID: 1460120; and Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ: *Dermatology* 186:123, 1993. PMID: 8428040

mantidos durante o tratamento e persistem em níveis variáveis após a terapia. Uma lista completa de indicações e orientações para tratamento é encontrada no Quadro 7-3. Uma série de efeitos colaterais ocorre durante o tratamento. A isotretinoína é um teratogênico potente; deve-se evitar a gravidez durante o tratamento. A isotretinoína não é mutagênica; pacientes do sexo feminino devem ser informadas de que poderão engravidar sem risco, mas devem esperar por pelo menos um mês após a interrupção do tratamento com isotretinoína. A idade não é um fator limitante na seleção dos pacientes.

INDICAÇÕES

Acne inflamatória cística ou nodular recalcitrante grave. Alguns pacientes com doença grave respondem a antibióticos orais e terapia de secagem vigorosa com uma combinação de agentes, tais como o peróxido de benzoíla e sulfacetamida/loção de enxofre. Aqueles que não respondem após uma experimentação curta dessa terapia convencional devem ser tratados com isotretinoína para minimizar as cicatrizes.

Acne moderada refratária à terapia convencional. A acne moderada geralmente responde aos antibióticos (tetraciclina ou doxiciclina) junto com agentes tópicos. Mude para um antibiótico diferente (p. ex., minociclina 100 mg, 2 vezes ao dia) se a resposta for precária após 3 meses. Altere para isotretinoína se a resposta não for satisfatória após dois ciclos consecutivos de 3 meses de antibióticos. Pacientes que têm uma recidiva durante ou após dois ciclos de antibióticos também são candidatos a isotretinoína.

Pacientes em que se formam cicatrizes. Qualquer paciente em que se formam cicatrizes deve ser considerado para tratamento com a isotretinoína. As cicatrizes da acne deixam marca permanente tanto na pele quanto psíquica.

Oleosidade excessiva. Oleosidade excessiva é preocupante e pode durar anos. Os antibióticos e a terapia tópica podem promover algum alívio, mas o efeito da isotretinoína é expressivo. O alívio pode durar meses ou anos; alguns pacientes necessitam de um segundo ou terceiro ciclo de tratamento. Alguns pacientes respondem a um esquema de baixa dosagem e longo prazo, tais como 10 mg em dias alternados ou a cada 3 dias.

Pacientes gravemente deprimidos ou dismorfofóbicos. Alguns pacientes, mesmo com acne branda ("menor"), ficam deprimidos. Aqueles que não respondem à terapia convencional são candidatos à isotretinoína. Eles respondem bem ao tratamento com isotretinoína, embora alguns possam vir a reincidir de forma rápida e necessitar de repetição do ciclo de tratamento.

Hiperplasia sebácea. Pacientes com inúmeras lesões faciais de hiperplasia sebácea podem apresentar um desaparecimento impressionante dessas lesões com uma dose baixa de isotretinoína. O paciente típico tem 40 a 50 anos de idade e apresenta mais de 50 lesões na testa e nas bochechas. Inicie com 10 mg/dia e reduza a dosagem quando o controle for alcançado. Muitos pacientes são mantidos em doses de 10 mg, em dias alternados ou a cada 3 dias. As lesões reaparecem semanas ou meses após a interrupção do tratamento.

DOSAGEM. A gravidade dos efeitos colaterais da isotretinoína é proporcional à dose diária. Inicie com doses menores e aumente progressivamente a dosagem de acordo com a tolerância (Tabela 7-4). O tratamento geralmente começa com 0,5 mg/kg por dia e aumenta para 1,0 mg/kg/dia.

A dose cumulativa pode ser mais importante do que a duração da terapia. Uma dose cumulativa superior a 120 mg/kg está associada a uma remissão de longo prazo significativamente melhor. Esse nível de dosagem pode ser alcançado com 1 mg/kg/dia durante 4 meses ou com uma dosagem menor durante um período mais longo. Descobriu-se que 6 meses de tratamento com doses baixas de isotretinoína (20 mg/dia) são eficazes no tratamento de acne moderada, com uma baixa incidência de efeitos colaterais graves e com um custo menor do que com doses mais elevadas. *PMID: 16546586* O benefício terapêutico de uma dose cumulativa de mais de 150 mg/kg é praticamente inexistente. Uma análise de 9 anos de experiência demonstrou que 1 mg/kg/dia de isotretinoína durante 4 meses resultou em remissões mais longas. As taxas de recidiva em pacientes que receberam 0,5 mg/kg/dia foram de aproximadamente 40%, e os pacientes que receberam 1,0 mg/kg/dia tiveram taxas de aproximadamente 20% de recidiva. Pacientes mais jovens do sexo masculino, e pacientes com acne no tórax, beneficiam-se ao máximo de doses mais elevadas. Nesses pacientes, dosagens inferiores a 0,5 mg/kg/dia para um ciclo padrão de 4 meses estão associadas a uma alta taxa de recidiva. Trate pacientes mais velhos com acne facial com uma dosagem de 0,5 mg/kg/dia. Dobre a dose se não houver resposta ao final de 2 meses. A dosagem intermitente pode ser útil para pacientes com mais de 25 anos com acne facial branda a moderada e que não respondem aos antibióticos convencionais ou que apresentam recidiva imediata após terapia convencional com antibióticos. Trate com isotretinoína, 0,5 mg/kg/dia, por 1 semana em cada 4 semanas, num total de 6 meses. Uma dose muito baixa de isotretinoína pode ser uma opção terapêutica útil em raros pacientes que continuam a sofrer com a acne aos 60 e 70 anos. A isotretinoína 0,25 mg/kg/dia durante 6 meses é bem tolerada e eficaz. Os efeitos colaterais em todos os pacientes dependem da dosagem e podem ser controlados através da redução.

Tabela 7-4 Dosagem de Isotretinoína pelo Peso Corporal

Peso corporal		Total mg/dia		
Quilogramas	Libras	0,5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg
40	88	20	40	80
50	110	25	50	100
60	132	30	60	120
70	154	35	70	140
80	176	40	80	160
90	198	45	90	180
100	220	50	100	200

DURAÇÃO DA TERAPIA. Um ciclo padrão de tratamento com isotretinoína é de 16 a 20 semanas. Aproximadamente 85% dos pacientes não apresentam lesões no final de 16 semanas; 15% necessitam de tratamento mais longo. Os efeitos colaterais estão relacionados à dosagem. Realize o tratamento por um período mais longo com uma dosagem menor se efeitos colaterais mucocutâneos se tornarem um incômodo. Pacientes com grandes comedões fechados podem responder devagar e com recidiva precoce com pápulas inflamatórias. Outro grupo mal definido responde lentamente e requer até 9 meses até que o problema comece a melhorar. A isotretinoína intermitente (0,5 mg/kg/dia) administrada durante os primeiros 10 dias de cada mês, durante 6 meses, foi eficaz, e os pacientes apresentaram menos efeitos colaterais do que aqueles tratados com o programa convencional. *PMID: 17710426*

RECIDIVA E TRATAMENTOS REPETIDOS DE ISOTRETINOÍNA. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam recidiva e necessitam de antibióticos por via oral ou isotretinoína adicional. A recidiva em geral ocorre nos primeiros 3 anos após a isotretinoína ser interrompida, mais frequentemente durante os primeiros 18 meses após a terapia. Alguns pacientes necessitam de múltiplas repetições da terapia. A resposta à repetição da terapia é consistentemente bem-sucedida, e os efeitos colaterais são semelhantes aos de tratamentos anteriores. Repetir tratamentos com isotretinoína parece ser seguro.

As seguintes condições foram estatisticamente associadas à recidiva da acne: sexo masculino; idade inferior a 16 anos e morar em área urbana; receber doses cumulativas de isotretinoína superiores a 2.450 mg; e submeter-se a tratamento com isotretinoína por mais de 121 dias. *PMID: 17970803*

TERAPIA COM ISOTRETINOÍNA. Os pacientes são atendidos a cada 4 semanas. A isotretinoína é administrada em duas doses diárias fracionadas, de preferência com as refeições. Muitos pacientes apresentam exacerbação moderada a grave da acne durante as primeiras semanas de tratamento. Essa reação adversa pode ser minimizada começando com 10 a 20 mg, 2 vezes ao dia, e aumentando gradualmente a dose durante as primeiras 4 a 6 semanas. O tratamento é descontinuado ao final de 16 a 20 semanas, e o paciente observado durante 2 a 5 meses. Aqueles com acne persistentemente grave podem receber um segundo ciclo de tratamento após o período de observação pós-tratamento.

Tabela 7-5 Exames Laboratoriais com Isotretinoína

Exame	Comentários
Gravidez	Veja diretrizes do programa iPLEDGE*
Nível de triglicerídeos†	Realizada durante o pré-tratamento, após 2-3 semanas de tratamento, e depois a intervalos de 4 semanas. Se os níveis excedem 350-400 mg/dl, repetir a medição de lipídios no sangue em intervalos de 2-3 semanas. Pare se o valor exceder 700-800 mg/dl para reduzir risco de pancreatite.
Hemograma completo	Realizado antes do tratamento e após 4-6 semanas de tratamento.
Função hepática†	Realizado antes do tratamento e após 4-6 semanas de tratamento

*www.ipledgeprogram.com
†Anormalidades hepáticas e lipídicas raramente exigem a redução da dosagem.

Resposta à terapia. Com dosagens de 1 mg/kg/dia, a produção de sebo cai para aproximadamente 10% dos valores anteriores ao tratamento, e as glândulas sebáceas reduzem de tamanho. Atinge-se inibição máxima por volta da terceira ou quarta semana. No período de 1 semana, os pacientes normalmente percebem ressecamento e rachadura da pele facial e a oleosidade da pele desaparece rapidamente. Esses efeitos persistem por um período indefinido quando a terapia é interrompida.

Durante o primeiro mês, geralmente há uma redução nas lesões superficiais, como pápulas e pústulas. Novos cistos evoluem e desaparecem rapidamente. A redução significativa no número de cistos normalmente demora pelo menos 8 semanas. As lesões faciais respondem mais rapidamente do que as lesões do tórax.

PACIENTES RESISTENTES. São pacientes mais jovens (14 a 19 anos de idade) e aqueles que têm recidiva de acne grave com mais frequência. A acne do tórax apresenta recidiva com mais frequência do que a acne facial. Um retorno da taxa reduzida de excreção de sebo para 10% do nível pré-tratamento é um fator de prognóstico precário. Pacientes com acne microcística (cistos de *milium*) e mulheres com problemas ginecoendocrinológicos são resistentes ao tratamento. Mulheres que não apresentem desaparecimento das lesões após uma dose cumulativa total de 150 mg/kg exigem avaliação laboratorial e clínica de seu estado endocrinológico. Elas podem beneficiar-se com a terapia antiandrogênica.

IMPLICAÇÕES PSICOSSOCIAIS. Os pacientes tratados com sucesso com a isotretinoína apresentam ganhos significativos no pós-tratamento em termos de conveniência social e autoestima. Há também uma redução significativa da ansiedade e da depressão.

Pacientes com acne facial mínima, mas com sintomas de dismorfofobia (depressão inadequada e/ou resposta de ansiedade a acne branda) são frequentemente tratados com antibioticoterapia de longo prazo sem melhora perceptível. Esses pacientes respondem ao tratamento com isotretinoína, pois ficam satisfeitos com os resultados estéticos alcançados. A incidência de recidiva é maior que em outros pacientes com acne e geralmente requer terapia adicional na forma de antibióticos ou mais isotretinoína.

EXAMES LABORATORIAIS. Exames de gravidez, exames de triglicerídeos, hemograma completo e testes de função hepática são realizados em pacientes que tomam isotretinoína (Tabela 7-5); testes de gravidez são realizados a cada 4 semanas de acompanhamento.

EFEITOS COLATERAIS. Os efeitos colaterais ocorrem com frequência, são dependentes da dose e são reversíveis logo após a descontinuação do tratamento. Os pacientes com efeitos colaterais podem ser tratados com uma dosagem menor, por um período suficientemente longo para alcançar o nível de dose cumulativa de 120 mg/kg. Explique aos pacientes que o benefício a longo

Tabela 7-6 Frequência de Eventos Mucocutâneos e Musculoesqueléticos em 404 Sujeitos*

Evento	Frequência, nº
Queilite	96
Pele ressecada	87
Prurido	23
Boca seca	29
Nariz seco	40
Epistaxe	33
Conjuntivite	40
Sintomas musculoesqueléticos	42
Erupção cutânea	16
Afinamento dos cabelos	6
Descamação	6

*Dose média inicial de isotretinoína foi de 1 mg/kg. Esquema de dose inicial mais comumente usado para homens é de 80 ou 120 mg/dia e 80 ou 140 mg/dia para mulheres.
De McElwee NE *et al: Arch Dermatol* 127:341, 1991.
PMID: 1825596

prazo está relacionado à dosagem cumulativa, e não à duração da terapia.

A incidência de efeitos colaterais foi documentada em um grande estudo (Tabela 7-6). Nesse estudo, os pacientes suspenderam o uso de isotretinoína pelas seguintes razões: efeitos na mucosa/pele (2,5%), níveis elevados de triglicerídeos (2,0%), efeitos musculoesqueléticos (1,3%), cefaleias (1,1%), elevação dos níveis de enzimas hepáticas (0,6%), amenorreia (0,4%) e outros sintomas (0,5%).

Teratogenicidade

Programa de prevenção da gravidez. A isotretinoína é um teratogênio potente que envolve principalmente as estruturas craniofaciais, cardíacas e do sistema nervoso central. Inúmeros médicos prescreveram, de maneira inadvertida, a isotretinoína a mulheres grávidas, o que resultou em defeitos congênitos.

As mulheres devem ser orientadas sobre os riscos para o feto e a necessidade de contracepção adequada. Alguns médicos não prescrevem isotretinoína para mulheres em idade fértil, a menos que estejam tomando anticoncepcionais orais. Outros suspendem a isotretinoína se o aborto não for uma opção. A isotretinoína não é mutagênica, nem é armazenada no tecido. Recomenda-se a continuação da contracepção por 1 mês após a interrupção do tratamento com isotretinoína. As pacientes podem ser tranquilizadas de que a concepção é segura após esse período de 1 mês. Um estudo mostrou que a partir do quarto mês de tratamento, um aumento estatisticamente significativo da densidade média do esperma, a morfologia espermática e a motilidade não foram afetados. Um ano após o tratamento, não houve evidência de qualquer influência negativa de 6 meses de tratamento com isotretinoína sobre a espermatogênese.

iPLEDGE. O iPLEDGE nos Estados Unidos é um programa de gerenciamento de risco baseado em computador projetado para eliminar a exposição fetal à isotretinoína, por meio de um programa especial e de distribuição restrita. O programa requer o registro dos profissionais de saúde que prescrevem a isotretinoína, o das farmácias que comercializam isotretinoína e dos pacientes de ambos os sexos que recebem prescrição de tratamento com isotretinoína. O programa pode ser muito demorado e frustrante. Muitos usuários pararam de prescrever esse valioso medicamento devido à complexidade do programa iPLEDGE.

Anormalidades lipídicas do plasma. O tratamento com isotretinoína induz uma elevação dos níveis plasmáticos dos triglicerídeos. Em um estudo com pacientes (idade 14 a 40 anos) tratados por 20 semanas com 1 mg/kg/dia, os níveis médios máximos de triglicerídeos aumentaram 46,3 mg/dl em homens e 52,3 mg/dl em mulheres. Nesse estudo, dois dos 53 pacientes tiveram uma elevação de triglicerídeos maior que 500 mg/dl e oito tiveram elevações de 200 a 500 mg/dl. Os níveis de triglicerídeos aumentam após 6 semanas de terapia e continuam a aumentar durante o tratamento. Idade, sexo e dose/peso não parecem ser fatores de risco nas elevações de triglicerídeos. Os pacientes com sobrepeso são 6 vezes mais propensos a desenvolver elevações significativas nos níveis séricos de triglicerídeos, e os indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos basais são 4,3 vezes mais propensos a desenvolver elevações significativas. Os níveis plasmáticos de lipídios e lipoproteínas retornam à linha de base por volta de 8 semanas após o tratamento.

Alterações ósseas. Hiperostoses assintomáticos (esporões) da coluna vertebral e das extremidades podem ser documentadas radiograficamente em alguns pacientes, mas não parecem ser motivo de preocupação em relação a um ciclo padrão de tratamento com a isotretinoína. Essa toxicidade é comum e relacionada à dose, duração do tratamento e idade. Ela aumenta com a idade. Aproximadamente 10% dos pacientes que são tratados para acne com ciclos padrão desenvolvem mudanças detectáveis. Com doses mais altas, as mudanças são mais proeminentes. Após o tratamento de longo prazo (5 anos), elas podem ser encontradas na maioria dos pacientes. O fechamento epifisário prematuro é raro. Ocorreu nas doses mais elevadas e diminuiu com a idade, ocorrendo apenas em crianças. Estudos verificaram que não há mudanças duradouras na homeostase do cálcio ou na mineralização óssea resultantes de um único ciclo da isotretinoína para a acne.

Queilite. A queilite é o efeito colateral mais comum, ocorrendo em praticamente todos os pacientes. A aplicação de emolientes deve ser iniciada com o início da terapia para minimizar o ressecamento.

OUTROS EFEITOS. Aproximadamente 40% dos pacientes desenvolveram uma elevada taxa de hemossedimentação durante o tratamento. A isotretinoína não afeta especificamente o esqueleto ou os músculos miocárdicos, embora 28% dos pacientes se queixem de sintomas musculoesqueléticos. A isotretinoína contém conservantes parabenos; aqueles pacientes com alergia comprovada a parabenos não podem receber a isotretinoína. Tecido de granulação exuberante pode ocorrer nos locais de cicatrização das lesões de acne e é mais provável que se desenvolva em pacien-

tes que têm lesões crostosas que drenam ou lesões ulceradas preexistentes. O tecido de granulação pode ser controlado com injeções intralesionais de corticoides ou bastões de nitrato de prata. Pele gravemente ressecada ou eczema comumente ocorre nos dorsos das mãos. Recomendam-se o uso rotineiro de cremes hidratantes e lavagem pouco frequente. Os esteroides tópicos do grupo V tratam o eczema.

Depressão. Em 1998, os fabricantes da isotretinoína, juntamente com a FDA, anunciaram uma nova advertência: "Transtornos psiquiátricos: isotretinoína pode causar depressão, psicose e, raramente, tendência suicida, tentativas de suicídio e suicídio. A descontinuação do tratamento com isotretinoína pode ser insuficiente; poderá ser necessária uma avaliação mais profunda. Nenhum mecanismo de ação foi estabelecido para esses eventos." O rótulo do produto agora afirma: "Dos pacientes que relataram depressão, alguns expõem que a depressão diminui com a descontinuação da terapia e retorna com a reinstituição da terapia." Há estudos conflitantes na literatura médica.

PREDNISONA

A prednisona tem um lugar limitado, mas definido no tratamento da acne. A acne nodulocística pode ser resistente a todas as formas de terapia tópica e a antibióticos convencionais. A acne nodulocística pode ser destrutiva, produzindo desfiguração difundida através de cicatrizes. A intervenção com agentes anti-inflamatórios potentes não deve ser adiada em caso de doença de evolução rápida. Os cistos profundos melhoram apenas lentamente com a isotretinoína e grande parte da lesão permanente pode ocorrer enquanto se espera pelos efeitos.

TRATAMENTO COM PREDNISONA. A dosagem e a duração do tratamento com prednisona são determinadas pela resposta do paciente. O seguinte programa tem sido bem-sucedido no tratamento de acne cística dolorosa, extensa e de avanço rápido: a prednisona deve ser iniciada com 40-60 mg/dia, administrados em doses fracionadas, 2 vezes por dia. Essa dosagem é mantida até que a maioria das lesões apresente melhora significativa. A dosagem é reduzida gradualmente. A dosagem é reduzida para 30 mg, administrados como dose única pela manhã. A dosagem pode ser reduzida em 5 mg por semana até que se atinja 20 mg, ponto em que a prednisona pode ser reduzida para 30 mg em dias alternados e retirada em incrementos de 5 mg a cada 4 dias. Os pacientes com acne grave o suficiente para exigir prednisona geralmente requerem isotretinoína para um controle duradouro. Ambos os fármacos podem ser iniciados simultaneamente.

CORTICOSTEROIDES INTRALESIONAIS

Lesões isoladas nodulocísticas e pustulosas grandes podem ser eficazmente tratadas com uma única injeção de acetonida de triancinolona, administrada com agulha de calibre 27 ou 30. As preparações comercialmente disponíveis incluem Kenalog® (10 mg/ml) e TAC® 3 (3 mg/ml). A suspensão de 10 mg/ml pode ser usada com potência total ou diluída com lidocaína a 1% ou soro fisiológico. O soro é preferível porque as injeções de mistura de xilocaína são dolorosas. Uma concentração de 2,5 a 5,0 mg/ml é geralmente uma injeção adequada para suprimir a inflamação. Alguns pacientes com acne cística têm uma melhora significativa apenas com corticosteroides intralesionais. Injete 1 vez por mês durante 2 ou 3 meses.

TERAPIA COM CORTICOSTEROIDE INTRALESIONAL. O frasco de solução de corticosteroide deve ser agitado cuidadosamente para dispersar a suspensão branca. A seringa deve ser agitada imediatamente antes da injeção. A agulha é inserida através da porção mais fina do teto do cisto, e 0,1 a 0,3 ml da solução é depositado na cavidade do cisto. Essa quantidade branqueia momentaneamente a maioria dos cistos. Pode ocorrer atrofia caso os corticosteroides sejam injetados na base do cisto. Deve-se assegurar aos pacientes que caso ocorra depressão da pele, na maioria dos casos ela é temporária e desaparece gradualmente em 4 a 6 meses. Múltiplos cistos podem ser injetados no decurso de uma sessão. A injeção intralesional é usada especificamente para complementar outros programas.

É confortante para os pacientes saberem que, se surgir um cisto grande, e doloroso, é possível o alívio rápido com esse procedimento relativamente indolor. Ocasionalmente, as injeções de corticosteroides intralesionais podem ser administradas em pequenas pápulas e pústulas quando se deseja uma resolução rápida. O uso contínuo e prolongado dos corticosteroides intralesionais resultou em supressão suprarrenal.

Outros tipos de acne

ACNE GRAM-NEGATIVA

Pacientes com uma longa história de tratamento com antibióticos orais para acne podem apresentar um aumento na taxa de transporte de bastonetes Gram-negativos na parte anterior das narinas. Apresenta-se de três formas. A mais comum é o desenvolvimento súbito de pústulas superficiais ao redor do nariz e que se estendem até o queixo e as bochechas. Outros apresentam desenvolvimento súbito de aglomerados de pústulas. Alguns pacientes desenvolvem lesões nodulares e císticas profundas. Culturas anteriores dessas lesões e das narinas revelam *Escherichia aerogenes, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Serratia marcescens* e outros organismos Gram-negativos. A seleção do antibiótico adequado é feita após a cultura de antibióticos e de sensibilidades.

Ampicilina ou trimetoprima e sulfametoxazol (Bactrim[MR], Septra®) são geralmente os medicamentos adequados. A acne Gram-negativa responde rapidamente ao antibiótico adequado, geralmente dentro de 2 semanas. Uma recidiva rápida é comum quando os antibióticos são interrompidos, mesmo se administrados durante 6 meses. A eliminação dos micro-organismos Gram-negativos é difícil. Isotretinoína (1 mg/kg/dia durante 20 semanas) é bem-sucedida nos casos resistentes de acne Gram-negativa.

ACNE ESTEROIDE

Em indivíduos predispostos, o aparecimento súbito de pústulas e pápulas foliculares pode ocorrer 2 a 5 semanas após o início da ingestão de corticosteroides orais. As lesões de acne esteroide (Fig. 7-33) diferem da acne vulgar por serem de tamanho uniforme e distribuição simétrica, geralmente no pescoço, no tórax e na região dorsal. Elas são pápulas e pústulas de 1 a 3 mm, cor da pele ou de coloração rosa a vermelha e em forma de cúpula. Posteriormente, pode haver formação de comedões. Não há formação de cicatriz. A acne induzida por corticosteroides é rara antes da puberdade e em idosos. Não há cicatrizes residuais. Essa erupção medicamentosa não é uma contraindicação para o uso continuado ou futuro de corticosteroides orais. A terapia tópica com peróxido de benzoíla e/ou loção de sulfacetamida/enxofre (Sulfacet-R®, Plexion® TS, Rosula®) é eficaz. A erupção desaparece quando os corticosteroides são interrompidos.

ACNE NEONATAL

Lesões acneiformes (Fig. 7-34) restritas ao nariz e bochechas podem estar presentes ao nascimento ou desenvolver-se no início da lactação. As lesões desaparecem sem tratamento à medida que as glândulas sebáceas grandes estimuladas por androgênios maternos ficam menores e menos ativas.



Figura 7-33 Acne esteroide. Inúmeras pápulas e pústulas são de tamanho uniforme e estão simetricamente distribuídas.



Figura 7-34 Acne neonatal. Pequenas pápulas e pústulas ocorrem geralmente nas bochechas e no nariz da criança.

ACNE INFANTIL

A acne infantil é incomum. A idade de início é de 6 a 16 meses. Há uma predominância no sexo masculino. A acne é branda, moderada ou grave. É predominantemente inflamatória. Há presença de um padrão misto em 17% dos casos e nodular, em 7%. O tratamento é semelhante ao da acne adulta, com exceção do uso de tetraciclinas. Os pacientes com acne branda respondem ao tratamento tópico (peróxido de benzoíla e retinoides). A maioria dos lactentes com acne moderada responde à eritromicina oral de 125 mg, 2 vezes por dia, e à antibioticoterapia tópica. Os pacientes com *P. acnes* resistente à eritromicina exigem tratamento com antibióticos orais, como trimetoprim 100 mg, 2 vezes ao dia. A maioria dos pacientes é capaz de interromper os antibióticos orais no prazo de 18 meses. Em 38% das crianças, antibióticos orais de longo prazo (> 24 meses) são necessários. O tempo de resolução da acne é de 6 a 40 meses (em média, 18 meses). Isotretinoína oral pode ser utilizada em casos graves. A formação de cicatrizes é possível.

ACNE OCUPACIONAL

Uma erupção extensa, difusa e com grandes comedões e pústulas (Fig. 7-35) pode ocorrer em alguns indivíduos que são expostos a determinados produtos químicos industriais. Estes incluem hidrocarbonetos clorados e outros solventes industriais, derivados do alcatrão de hulha e óleos. As lesões ocorrem nas extremidades e no tórax, onde a roupa saturada de produtos químicos ficou em contato próximo com a pele por tempo prolongado. Pacientes com predisposição a essa forma de acne devem evitar a exposição, usando roupas protetoras ou procurando outro trabalho. O tratamento é o mesmo que para a acne inflamatória.

ACNE MECÂNICA

A pressão mecânica pode provocar uma erupção acneiforme (Fig. 7-36). As causas comuns incluem protetores de testa e faixas de queixo em capacetes para esportes e aparelhos ortopédicos.

ACNE COSMÉTICA

Comedões abertos e fechados, pápulas e pústulas podem se desenvolver em mulheres na pós-adolescência que aplicam regularmente camadas de cosméticos. Essa pode ser a primeira experiência da paciente com a acne. As experiências com cosméticos específicos em mulheres revelaram que algumas formulações causam acne, algumas não têm nenhum efeito e algumas podem possivelmente resultar em redução do número de comedões. Até



Figura 7-35 Comedões, pápulas e pústulas ocorrem em áreas expostas a óleos e solventes industriais.



Figura 7-36 Acne mecânica. Comedões, pápulas e pústulas ocorreram depois de algumas semanas de uso de um colete ortopédico.

que formulações específicas sejam testadas e que seu potencial comedogênico seja conhecido, as pacientes devem ser aconselhadas a usar cosméticos leves à base de água e a evitar programas estéticos que defendem a aplicação de múltiplas camadas de produtos de limpeza e coberturas à base de creme. Muitos pacientes têm a falsa impressão de que "tratamentos faciais" realizados em salões de beleza são terapêuticos e limpam profundamente os poros. Os vários cremes e cosméticos usados durante um tratamento facial são tolerados pela maioria das pessoas, mas a acne pode ser precipitada por essa prática.

Uma alternativa aos cosméticos é o uso de preparações com pigmento para acne (p. ex., Sulfacet-R®) (veja o Formulário Farmacêutico). Elas são geralmente muito bem toleradas pelos pacientes.

ACNE ESCORIADA

A maioria dos pacientes com acne tenta drenar os comedões e as pústulas com uma pressão moderada dos dedos. Ocasionalmente, uma mulher jovem com pouca ou nenhuma acne desenvolve diversas erosões lineares profundas na face (Figs. 7-37 a 7-40). A pele foi beliscada vigorosamente com a unha e em seguida formou-se uma crosta. Essas erosões vermelhas grandes com crostas aderentes são sinais evidentes de manipulação e podem ser facilmente diferenciadas de pápulas e pústulas que desapareceram. Essa tentativa inadequada de erradicar as lesões provoca a formação de cicatrizes e uma hiperpigmentação marrom. As mulheres podem negar ou ficar alheias a essa manipulação. Deve-se explicar que essas lesões podem ocorrer apenas com a manipulação e que as lesões podem ser criadas inconscientemente durante o sono. Uma vez confrontadas, muitas mulheres são capazes de ter uma contenção adequada. Aqueles que não conseguem abster-se de escoriar a face podem beneficiar-se de cuidados psiquiátricos. Um paciente melhorou com olanzapina de 2,5 mg administrada durante 6 meses.



Figura 7-38 *Acne excoriée des jeunes filles*. Erosões e úlceras são criadas por tentativas inadequadas de drenar as lesões da acne.



Figura 7-39 Escoriações na face deixaram essa pessoa com cicatrizes hiperpigmentadas espessas.



Figura 7-37 Escoriações na face deixaram essa pessoa com cicatrizes hiperpigmentadas espessas.



Figura 7-40 *Acne excoriée des jeunes filles*. Erosões e úlceras formam-se por tentativas inadequadas de drenar as lesões da acne.

COMEDÕES SENIS

A exposição excessiva à luz solar em indivíduos predispostos causa comedões abertos e fechados grandes em torno dos olhos e nas têmporas (Figs. 7-41 e 7-42). Raramente ocorre inflamação, e os comedões podem ser facilmente extraídos com técnicas de cirurgia para acne. Retinoides tópicos (Retin-A®, Tazorac®) podem ser utilizados para soltar comedões impactados e podem ter seu uso continuado para evitar a recorrência. Depois que desaparecem, os comedões podem não retornar durante meses ou anos e os retinoides podem ser descontinuados. As lesões que se repetem podem ser efetivamente tratadas com cureta de 2 mm. A pele é mantida tensa, e o comedão é levantado com um movimento rápido do punho. É importante avançar a uma profundidade suficiente para remover toda a lesão. O sangramento é controlado com solução de Monsel; eletrocautério provoca cicatrizes e deve ser evitado.



Figura 7-41 Comedões senis. Comedões pequenos são o achado inicial.



Figura 7-42 Comedões senis. Comedões pequenos ou grandes podem surgir ao redor dos olhos e das têmporas em indivíduos de meia-idade e idosos. A luz do sol é um fator predisponente.

EDEMA FACIAL SÓLIDO

Um edema inflamatório sólido e persistente da face pode ocorrer, em casos raros, em pacientes com acne e durar anos. O edema é frequentemente resistente ao tratamento convencional, incluindo a isotretinoína. A combinação terapêutica de isotretinoína oral (0,5 mg/kg de peso corporal por dia) e cetotifeno (2 mg por dia) levaram à resolução completa de todas as lesões faciais em um caso relatado. O tratamento cirúrgico deste problema tem sido relatado.

A patogenia do edema persistente permanece misteriosa, mas pode estar relacionada a uma inflamação crônica que resulta na obstrução dos vasos linfáticos ou em fibrose induzida por mastócitos.

MÍLIO

Os mílios ou *miliuns* são cistos bem pequenos, brancos, em forma de ervilha e que comumente ocorrem na face, especialmente ao redor dos olhos (Fig. 7-43). É feita distinção entre mílio primário e secundário. O mílio primário surge espontaneamente, na maioria das vezes sobre as pálpebras e bochechas. Eles são derivados da porção mais baixa do infundíbulo da lanugem. São cistos pequenos que diferem dos cistos epidérmicos apenas em tamanho.

Os mílios secundários podem representar cistos de retenção após uma lesão na pele. Os mílios podem ocorrer espontaneamente ou após fricção habitual das pálpebras. Eles são observados em dermatoses bolhosas (tais como a epidermólise bolhosa, porfiria cutânea tardia e penfigoide bolhoso), após dermoabrasão ou tratamento tópico com fluorouracil, em áreas de atrofia crônica induzida por corticosteroides e após queimaduras e radioterapia. Os mílios secundários são morfológica e histologicamente idênticos aos mílios primários. Essas estruturas minúsculas irritam o paciente, e sua drenagem frequentemente é necessária.

Os mílios não têm abertura na superfície e não podem ser manisfestado como os camedões abertos ("cravos"). Insere-se a ponta de uma lâmina cirúrgica pontiaguda nº 11 com a extremidade cortante para cima e esta é avançada lateralmente aproximadamente 1 mm. Aplique pressão com o extrator Schamberg para remover o material macio e branco. Outros tratamentos são a ablação a *laser* ou a eletrodissecção.

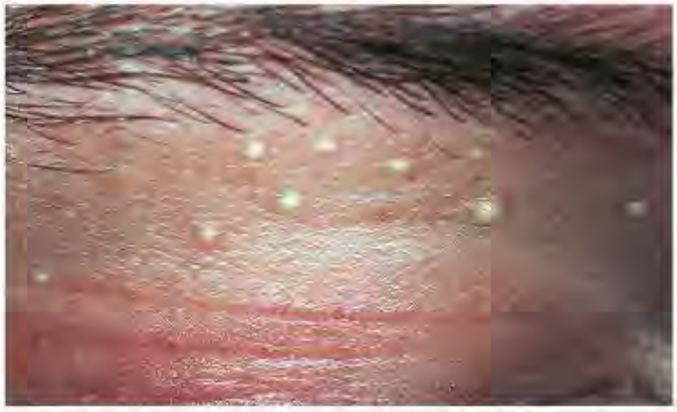


Figura 7-43 Mílio. Cistos minúsculos, brancos e em forma de cúpula que ocorrem ao redor dos olhos e nas bochechas. Não há abertura folicular evidente como aquela observada nos comedões fechados.

CIRURGIA PARA ACNE

A cirurgia para acne consiste na remoção manual dos comedões e drenagem de pústulas e cistos. Quando feita corretamente, a cirurgia para acne acelera a resolução e melhora rapidamente o aspecto estético. Três instrumentos são utilizados: o extrator de comedão redondo, o extrator de acne oval, ou extrator Schamberg; e a lâmina de bisturi nº 11 cm bico pontiagudo.

COMEDÕES

A remoção de comedões abertos ("cravos") melhora a aparência do paciente e desencoraja a automanipulação. Com o uso de qualquer tipo de extrator, a maioria dos comedões pode ser facilmente expressa com pressão uniforme e lisa. As lesões que oferecem resistência são soltas e, às vezes, desengatadas introduzindo-se a ponta de uma lâmina nº 11 no cravo e elevando-o. O orifício do comedão fechado deve ser alargado antes de se aplicar pressão. Seguindo o ângulo do folículo, insere-se a ponta do bisturi com a borda cortante para cima até cerca de 1 mm no orifício minúsculo. A lâmina é ligeiramente levada para a frente e para cima, e então se aplica pressão com o extrator para remover uma quantidade às vezes surpreendentemente grande de material macio e branco. Macrocomedões (cisto de *milium*, acne microcística) também podem ser tratados com eletrocautério.

PÚSTULAS E CISTOS

Depois que a cabeça da pústula branca é cortada com a lâmina nº 11, as pústulas são facilmente drenadas pressionando o material com o extrator de acne. Os cistos são preferencialmente tratados por injeção intralesional, pois a incisão e a drenagem podem causar cicatrizes. Pústulas e cistos que têm um teto fino e apagado, no qual o conteúdo líquido pode ser facilmente sentido, são drenados através de uma pequena incisão por pressão manual. Para evitar a formação de cicatriz, deve-se fazer uma incisão curta (cerca de 3 mm). Após a drenagem, uma cureta nº 1 pode ser inserida através da incisão no cisto para deslocar pedaços de tecido necrosado.

REVISÃO DAS CICATRIZES

Muitos pacientes ficam bastante constrangidos a respeito das cicatrizes com depressão e semelhantes a crateras (Figs. 7-44 e 7-45) que ficam como um registro permanente da inflamação anterior. Algumas pessoas suportam qualquer procedimento e não poupam nenhuma despesa para se livrar até mesmo da mais minúscula cicatriz. Há três tipos de cicatriz: em forma de picador de gelo (*ice-picker*), onduladas e com depressão acentuada (*boxcar*). PMID: 11423843 Os tratamentos incluem excisão da depressão, elevação da depressão, incisão subcutânea (*subcision*), excisão da cicatriz e restauração da superfície da pele com *laser*. Um cirurgião dermatológico ou plástico é o mais bem equipado para realizar tais procedimentos.

Geralmente, é aconselhável esperar até que a atividade da doença diminua ou esteja ausente por vários meses. As cicatrizes melhoram à medida que atrofiam. O contraste da cor é muitas vezes o aspecto mais complicado da acne. As lesões inflamadas podem deixar uma cicatriz plana ou deprimida vermelha que é tão evidente que o paciente confunde a marca com uma lesão ativa. A cor desbotará e se aproximará dos tons de pele em 4 a 12 meses.



Figura 7-44 Cicatrizes de acne com depressão. Os cirurgiões plásticos e dermatológicos têm uma série de técnicas (p. ex., dermoabrasão, enxertia na depressão, *resurfacing* com *laser*) para tratar esse problema difícil.



Figura 7-45 Cicatrizes semelhantes a crateras são desfigurantes e de difícil manejo.

DERMATITE PERIORAL

A dermatite perioral é uma erupção distintiva. Ela ocorre em mulheres jovens e assemelha-se à acne. As pápulas e pústulas em uma base eritematosa e, por vezes, descamativa são restritas ao queixo e às pregas nasolabiais, poupando uma zona clara em torno do vermelhão da boca (Figs. 7-46 e 7-47). Há graus variados de envolvimento. Os pacientes podem desenvolver algumas pústulas no queixo e nas pregas nasolabiais. Esses casos se assemelham à acne. Pústulas nas bochechas adjacentes às narinas são altamente típicas inicialmente (Figs. 7-48 e 7-49), e às vezes a doença mantém-se restrita a essa área. Pústulas e pápulas também podem ser observadas na lateral dos olhos (Fig. 7-50).

A dermatite perioral tem sido relatada em crianças e é uma doença de pele rara na infância. As faixas etárias são de 7 meses a 13 anos. Meninos e meninas, negros e brancos, são igualmente acometidos. Há pápulas e micronódulos inflamados periorais, perinasais e periorbitais cor da pele ou eritematosos. As pústulas são raras. A doença aumenta e diminui durante semanas e meses.

O uso prolongado de cremes esteroides fluorados (Figs. 7-51 e 7-52) foi considerado a principal causa quando essa entidade foi descrita há mais de 35 anos. No entanto, atualmente, a maioria das mulheres nega usar esses cremes. A dermatite perioral ocorre em uma área onde os agentes de secagem são pouco tolerados; preparações tópicas, tais como peróxido de benzoíla, tretinoína e loções antibióticas à base de álcool, agravam a erupção.



Figura 7-46 Dermatite perioral. Apresentação clássica com preservação relativa da pele ao redor da boca.



Figura 7-47 Dermatite perioral. Um caso intenso com inúmeras pequenas pápulas e pústulas localizadas ao redor da boca.



Figura 7-48 Dermatite perioral. Pústulas puntiformes próximas das narinas podem ser o primeiro sinal ou a única manifestação da doença.



Figura 7-49 Pápulas puntiformes em um agrupamento próximo das narinas. Essas lesões resistem a tratamento tópico e frequentemente exigem ciclos de curta duração de antibióticos orais (p. ex., tetraciclina, doxiciclina, minociclina, azitromicina) para controle.

A patogenia é desconhecida. Um grupo de autores propôs que a dermatite é uma reação de intolerância cutânea ligada à pele constitucionalmente seca e frequentemente acompanhada por uma história de dermatite atópica leve. É precipitada pelo uso habitual, regular e abundante de cremes hidratantes. Isso resulta em hidratação persistente da camada córnea, diminuição da função da barreira e proliferação da flora da pele. Outro estudo mostrou que a aplicação de base, além de creme hidratante e do creme para a noite, resultou em um risco 13 vezes maior de dermatite perioral. A combinação do hidratante e da base foi associada à incidência menor de risco, mas nesse caso o risco é significativamente aumentado. O hidratante sozinho não foi associado a um risco aumentado. Esses resultados sugerem que os produtos cosméticos desempenham um papel vital na etiologia da dermatite perioral, talvez em função de um mecanismo oclusivo.

TRATAMENTO. A dermatite perioral responde uniformemente em 2 a 4 semanas a 1 g por dia de tetraciclina ou eritromicina. A doxiciclina 100 mg, 1 ou 2 vezes por dia também é eficaz. Quando o desaparecimento das lesões é alcançado, a dose pode ser interrompida ou reduzida e descontinuada em 4 a 5 semanas. Os pacientes com recidiva devem ser tratados com um ciclo adicional de antibióticos. A terapia de manutenção de longo prazo com antibióticos por via oral algumas vezes é necessária. Os antibióticos tópicos são frequentemente prescritos, mas não são muito eficazes. A aplicação tópica duas vezes ao dia de 1% de creme de metronidazol (MetroGel®) reduz a quantidade de pápulas, mas os antibióticos orais são mais eficazes. Os ciclos de curta duração de corticosteroides não fluorados do grupo VII, como a hidrocortisona, podem ocasionalmente ser necessários para suprimir eritema e descamação. Corticosteroides mais fortes devem ser evitados. O creme de pimecrolimus melhora rapidamente os sintomas clínicos e é mais eficaz na dermatite perioral induzida por corticosteroides. *PMID: 18462835* Estimule os pacientes a suspender ou limitar o uso de cremes hidratantes e cosméticos.



Figura 7-50 Pápulas avermelhadas e agrupadas podem ser encontradas nas porções laterais das pálpebras inferiores.

DERMATITE PERIORAL



Figura 7-51 Dermatite perioral nesse lactente foi diagnosticada como eczema e tratada com corticosteroides tópicos.



Figura 7-52 Dermatite perioral. Autotratamento com um corticosteroide do grupo I tópico, 1 ou 2 vezes por semana, durante meses, resultou no surgimento de pápulas, pústulas, descamação e edema. A crise persistiu por 8 semanas após a interrupção do creme com corticosteroide e não respondeu aos antibióticos orais.

ROSÁCEA (ACNE ROSÁCEA)

W.C. Fields bebeu demais e apresentou aglomerados de pápulas e pústulas na pele vermelha, edemaciada e telangiectásica das bochechas e da testa. O nariz vermelho e bulboso completou a síndrome da rosácea ativa. Muitos pacientes com rosácea estão na defensiva em relação à sua aparência e devem explicar aos incrédulos amigos que não bebem demais. A rosácea com as mesmas distribuição e alterações oculares ocorre em crianças, mas é rara. A etiologia é desconhecida. O álcool pode acentuar o eritema, mas não causa a doença. A exposição solar pode precipitar episódios agudos, mas os danos solares à pele não são um pré-requisito necessário para seu desenvolvimento. Café e outros produtos que contêm cafeína já lideraram a lista de alimentos proibidos nas dietas de eliminação arbitrariamente concebidas anteriormente recomendadas como uma parte importante do tratamento de rosácea. É o calor do café, não o seu teor de cafeína, que conduz à descarga. Bebidas quentes de qualquer tipo devem ser evitadas. Um aumento significativo do ácaro do folículo piloso, *Demodex folliculorum*, é encontrado na rosácea.

Contagens de ácaro antes e após um ciclo de 1 mês de tetraciclina oral não mostraram nenhuma diferença significativa. O aumento dos ácaros pode vir a desempenhar um papel importante na patogenia da rosácea ao provocar reações inflamatórias ou alérgicas, por meio do bloqueio mecânico dos folículos ou atuando como vetores para micro-organismos.

Manifestações Cutâneas

A rosácea ocorre após os 30 anos de idade e é mais comum em pessoas de origem celta. A semelhança com a acne é, por vezes, surpreendente. Um sistema de classificação foi estabelecido (Quadro 7-4). As principais características são eritema e edema, pápulas e pústulas e telangiectasias (Figs. 7-53 a 7-55). Uma ou todas essas características podem estar presentes. A doença é crônica, dura anos, com episódios de atividade seguidos de períodos de latência de duração variável. As erupções aparecem na testa, nas bochechas, no nariz e, ocasionalmente, ao redor dos olhos. A maioria dos pacientes apresenta algum eritema, com menos de 10 pápulas e pústulas de uma só vez. No outro extremo do espectro estão aqueles com inúmeras pústulas, telangiectasias, eritema difuso, pele oleosa e edema, em particular das bochechas e do nariz (Fig. 7-56).

A formação de granulomas ocorre em alguns pacientes (rosácea granulomatosa). É caracterizada por pápulas ou nódulos duros que podem ser graves e levar à formação de cicatrizes. A inflamação crônica profunda do nariz leva a uma hipertrofia irreversível chamada rinofima (Fig. 7-57).



Figura 7-53 Rosácea. Eritema persistente com algumas pústulas

Quadro 7-4 **Diretrizes para o Diagnóstico de Rosácea**

Principais características (presença de um ou mais das seguintes)
Rubor (eritema transitório)
Eritema não transitório
Pápulas e pústulas
Telangiectasia
Características secundárias (um ou mais das seguintes)
Ardência ou sensação de picadas
Placa
Aparência ressecada
Edema
Manifestações oculares
Localização periférica
Alterações fimatosas

Adaptado de Wilkin J *et al: J Am Acad Dermatol* 46:584, 2002. PMID: 11907512

ROSÁCEA



Figura 7-54 Rosácea. A telangiectasia é extensa. Não foram encontradas pápulas ou pústulas. Antibióticos orais ou tópicos não vão afetar a telangiectasia. O uso do *laser* pode fornecer um resultado muito satisfatório.



Figura 7-55 Rosácea. Pústulas e eritema ocorrem na testa, nas bochechas e no nariz.



Figura 7-56 Rosácea grave. Antibióticos orais falharam. Prednisona acompanhada de isotretinoína eliminou a erupção.



Figura 7-57 Rosácea e rinofima. Rosácea crônica do nariz causou hipertrofia irreversível (rinofima).

TRATAMENTO

Antibióticos orais e isotretinoína. Tanto as manifestações cutâneas como as oculares da rosácea respondem à doxiciclina (100 a 200 mg/dia) ou à tetraciclina ou eritromicina (1 g/dia em doses divididas). Uma formulação de liberação controlada de 40 mg de doxiciclina (Oracea®) é relatada como eficaz quando tomada uma vez por dia. Alguns pacientes não são controlados com essa dosagem anti-inflamatória subantimicrobiana do fármaco e precisam de doses convencionais. Os casos resistentes podem ser tratados com 100 a 200 mg/dia de minociclina ou com 200 mg de metronidazol, 2 vezes ao dia. A azitromicina 500 mg na segunda-feira, quarta-feira e sábado no primeiro mês; 250 mg na segunda-feira, quarta-feira e sábado, no segundo mês, e 250 mg na terça-feira e sábado, no terceiro mês, foi tão eficaz quanto a doxiciclina. PMID: 18289334 A medicação é interrompida quando as pústulas desaparecem. A resposta após o tratamento é imprevisível. Alguns pacientes apresentam resolução em 2 a 4 semanas e permanecem em remissão por semanas ou meses. Outros apresentam exacerbação e requerem supressão de longo prazo com antibióticos orais. O tratamento deve ser reduzido à dose mínima, que proporciona um controle adequado. Os pacientes que permanecem sem lesões devem passar, periodicamente, pela tentativa de um período sem medicação. Entretanto, muitos pacientes rapidamente revertem para o esquema oral de baixa dose. A isotretinoína, 0,5 mg/kg/dia por 20 semanas, foi eficaz no tratamento da rosácea grave refratária; 85% não tiveram recidiva no final de 1 ano. Pacientes resistentes ao tratamento convencional foram tratados com isotretinoína oral, 10 mg/dia, durante 16 semanas. As lesões papulosas e pustulosas, as telangiectasias e o eritema foram significativamente reduzidos ao final de 16 semanas.

TERAPIA TÓPICA

Os pacientes com rosácea branda, moderada ou grave podem responder ao metronidazol a 0,75% (MetroGel®) aplicado 2 vezes ao dia ou ao metronidazol a 1% aplicado 1 vez ao dia. O metronidazol tópico pode ser utilizado no tratamento inicial de casos brandos ou na manutenção após a interrupção dos antibióticos orais. Os medicamentos para acne como, por exemplo, peróxido de benzoíla a 5%/eritromicina a 3% em gel, peróxido de benzoíla a 5%/gel de clindamicina a 1% e peróxido de benzoíla isoladamente são eficazes. Clindamicina em uma base de loção é menos eficaz. A loção de sulfacetamida/enxofre (Sulfacet-R®, Plexion TS®, Rosula®) controla as pústulas. Elas são eficazes isoladamente ou quando utilizadas com antibióticos orais. O creme de ácido azeláico a 20% ou o gel a 15% aplicado 1 ou 2 vezes por dia é eficaz e bem tolerado no tratamento da rosácea papulopustulosa. Pimecrolimus creme a 1% é eficaz para rosácea induzida por esteroides. PMID: 18363758 Oximetazolina (Afrin® *spray* nasal), um potente vasoconstritor aplicado 1 vez ao dia em dois pacientes com rubor e eritema persistente, proporcionou melhora duradoura no eritema, acentuada diminuição das exacerbações eritematosas e alívio das "fisgadas" e da ardência. PMID: 18025359

Diretrizes gerais do tratamento. Filtros solares são importantes nessa doença que é agravada pelo sol. Cosméticos especiais podem esconder a vermelhidão (por exemplo, maquiagem de coloração esverdeada). Evite exercícios muito intensos, álcool, bebidas quentes e refeições quentes. Não use produtos de limpeza abrasivos.

Os pacientes com rinofima podem se beneficiar de procedimentos especializados realizados por cirurgiões plásticos ou dermatológicos. Estes incluem eletrocirurgia, *laser* de dióxido de carbono e cirurgia. Vasos telangiectásicos de aparência ruim podem ser eliminados com cuidado por eletrocautério ou *laser*.

Rosácea ocular

A rosácea ocular é uma doença comum. É amplamente subdiagnosticada pelos profissionais de saúde. As manifestações da doença variam de brandas a graves (Quadro 7-5). Os sintomas frequentemente não são diagnosticados porque são muito inespecíficos. A prevalência em pacientes com rosácea é de até 58%, sendo que aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem sintomas oculares antes das lesões cutâneas. O diagnóstico deve ser considerado quando os olhos do paciente têm um ou mais sinais e sintomas listados no Quadro 7-5.

Uma ocorrência comum é de um paciente com conjuntivite branda com dor, sensação de corpo estranho e ardência, prurido e lacrimejamento. Relatou-se que os pacientes com rosácea ocular têm produção lacrimal subnormal (olhos secos) e frequentemente apresentam queixas de ardência fora de proporção com os sinais clínicos da doença. Os sinais relatados são hiperemia conjuntival (86%), telangiectasia da pálpebra (63%), blefarite (47%) (Figura 7-58), queratopatia ponteada superficial (41%), chalázio (22%), vascularização e infiltração da córnea (16%) e vascularização e afinamento da córnea (10%). A acuidade visual inferior a 20/400 pode resultar de doença de longa duração. O epitélio conjuntival é infiltrado por células inflamatórias crônicas. Doxiciclina, 100 mg por dia, irá melhorar a doença ocular e aumentar o tempo de perda lacrimal.

TRATAMENTO. Lágrimas artificiais, higiene palpebral (isto é, limpeza das pálpebras com água morna 2 vezes ao dia) e metronidazol gel aplicado nas margens palpebrais são usadas para tratar rosácea ocular branda. Doxiciclina, 100 mg ao dia, melhora o ressecamento, o prurido, a visão borrada e a fotossensibilidade.

Quadro 7-5 **Rosácea Ocular: Sinais e Sintomas**
Aspecto ensopado ou vermelhidão dos olhos (hiperemia conjuntival interpalpebral)
Sensação de corpo estranho
Ardência ou pontada
Ressecamento
Prurido
Sensibilidade à luz
Visão borrada
Telangiectasia da conjuntiva e margem palpebral
Eritema palpebral e periocular
Blefarite, conjuntivite e irregularidade das margens palpebrais
Calázio
Hordéolo (terçol)
Diminuição da acuidade visual
Queratite ponteada
Infiltrados da córnea/úlceras
Queratite marginal

Adaptado de Wilkin J *et al: J Am Acad Dermatol* 46:584, 2002. PMID: 11907512

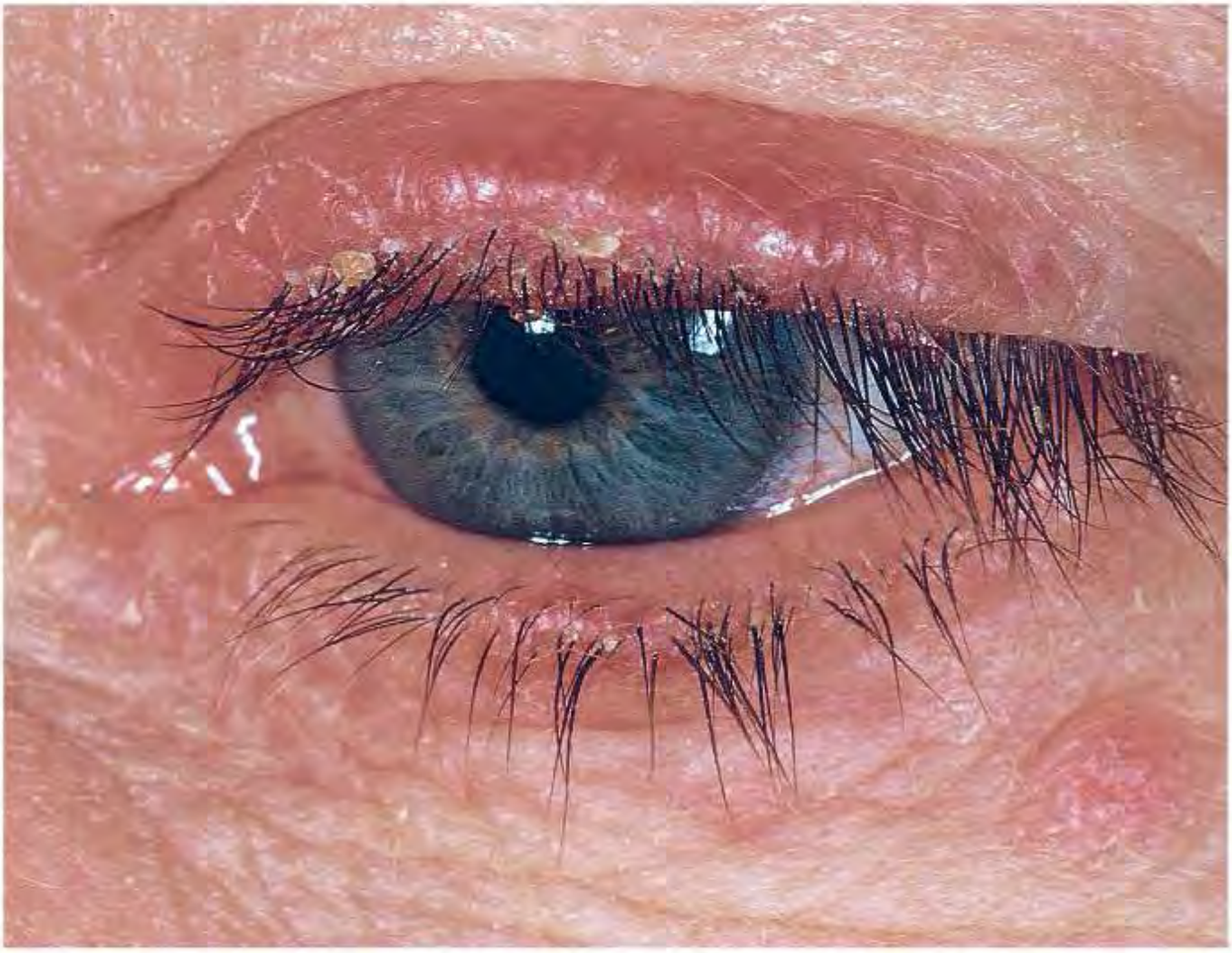


Figura 7-58 Rosácea ocular. O paciente tem conjuntivite, dor e blefarite.

HIDRADENITE SUPURATIVA

A hidradenite supurativa (acne inversa) é uma doença crônica supurativa e com formação de cicatrizes da pele e do tecido subcutâneo que ocorrem nas axilas, nas regiões anogenitais e sob a mama feminina (Figs. 7-59 a 7-64). Aqueles pacientes que ganham peso frequentemente desenvolvem lesões entre as pregas recém-formadas de gordura. Existe uma grande variação na gravidade clínica. Muitos casos, especialmente nas coxas e na vulva, são brandos e mal diagnosticados como furunculose recorrente. A doença é mais grave nos obesos. A artropatia inflamatória pode ocorrer em pacientes com hidradenite supurativa e acne *conglobata*.

Apresentação clínica

A marca da hidradenite é um comedão duplo – um "cravo" com uma ou duas, ou algumas vezes várias, aberturas na superfície que se comunicam sob a pele (Figs. 7-62 e 7-64). Essa lesão distintiva pode existir durante anos antes que outros sintomas apareçam. Ao contrário da acne, quando a doença começa, torna-se progressiva e autoperpetuante. A inflamação dérmica extensa e profunda resulta em abscessos dolorosos e grandes (Figs. 7-59 e 7-63). O processo de cicatrização altera permanentemente a derme. Faixas semelhantes a cordas de tecido cicatricial cruzam as axilas e a virilha (Fig. 7-59). A reepitelialização leva a tratos sinusais revestidos de epitélio serpenteantes, nos quais material estranho e bactérias ficam presos. Um trato sinusal pode ser pequeno e mal interpretado como uma lesão cística. O curso varia entre os indivíduos, e vai desde um cisto ocasional nas axilas até a formação de abscesso difuso na região inguinal.

Patogenia

As lesões começam com hiperqueratose folicular e formação de comedão e evoluem para a ruptura do infundíbulo folicular, com inflamação da derme circundante. Um infiltrado granulomatoso se forma com inflamação local, causando formação de abscesso e apocrinite à medida que a inflamação se dissemina. As lesões iniciais mostram oclusão folicular que poupa as glândulas apócrinas.

A doença não aparece até depois da puberdade, e a maioria dos casos se desenvolve na segunda e terceira décadas de vida. Estudos mostram um agrupamento em famílias. Um tipo familiar com herança autossômica dominante foi descrito. Assim como em relação à acne, pode haver uma taxa excessiva de conversão de androgênios dentro da glândula em um metabólito androgênico mais ativo ou uma resposta exagerada da glândula para um determinado estímulo hormonal.

A hidradenite faz parte da rara síndrome de oclusão folicular com tríade de acne *conglobata*, hidradenite supurativa e celulite dissecativa do couro cabeludo.



Figura 7-59 Anos de inflamação nas axilas resultaram em várias cicatrizes em faixa.



Figura 7-60 Hidradenite supurativa. Um caso extenso com cistos e hiperpigmentação.

HIDRADENITE



Figura 7-61 Hidradenite supurativa nas nádegas. Cistos confluentes extensos.



Figura 7-62 Hidradenite supurativa. Cicatrizes lineares e comedões estão presentes na região inguinal direita.



Figura 7-63 A doença pode permanecer localizada ou envolver grandes áreas da virilha ou da região anal. A inflamação nesse caso é grave.



Figura 7-64 A marca da hidradenite é o comedão duplo e triplo, com duas, ou às vezes várias, aberturas de superfície que se comunicam sob a pele.

Administração

Antitranspirantes, produtos para barba, depilatórios químicos e pó de talco provavelmente não são responsáveis pelo início da doença. Creme de tretinoína (0,05%) pode prevenir a oclusão do ducto, mas é irritativo e deve ser usado apenas quando tolerado. Os cistos grandes devem ser objeto de incisão e drenagem, enquanto os cistos menores respondem a injeções intralesionais de acetonida de triancinolona (Kenalog® 2,5-10 mg/ml). A perda de peso ajuda a reduzir a atividade.

As lesões com secreção ativa devem ser submetidas à cultura. A avaliação bacteriológica repetida é aconselhável em todos os casos. O laboratório deve ser instruído a observar especificamente a sensibilidade à eritromicina e à tetraciclina, em particular. Os contraceptivos orais não parecem funcionar tão bem quanto nos casos de acne.

O tabagismo tem sido identificado como um fator desencadeador importante. A cessação do tabagismo deve ser incentivada. Não se sabe se isso melhora a evoluação da doença.

ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos são a base do tratamento, especialmente nos estágios iniciais da doença. Os antibióticos orais de longo prazo como tetraciclina (500 mg, 2 vezes ao dia), eritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia), doxiciclina (100 mg, 2 vezes ao dia) ou minociclina (100 mg, 2 vezes ao dia) podem evitar a ativação da doença. Doses elevadas são eficazes para a doença ativa. Doses mais baixas podem ser eficazes para a manutenção, uma vez que o controle é estabelecido. Um ciclo de 10 semanas de 300 mg de clindamicina, 2 vezes ao dia, e 300 mg de rifampicina, 2 vezes ao dia, resultaram em remissões de até 1 a 4 anos. *PMID: 16634904* O principal efeito colateral é a diarreia.

ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína (1 mg/kg/dia durante 20 semanas) pode ser eficaz em determinados casos. A resposta é variável e imprevisível, e a supressão completa ou a remissão prolongada é incomum. Os primeiros casos apenas com lesões císticas inflamatórias nos quais os tratos sinusais miniaturizado não se desenvolveram têm mais chances de ser controlados, mas os casos graves também têm respondido.

A monoterapia com isotretinoína tem efeito terapêutico limitado. Dados retrospectivos de pacientes tratados com isotretinoína por 4 a 6 meses foram analisados. Em 23,5% dos pacientes, a condição desapareceu completamente durante a terapia inicial e 16,2% mantiveram a melhora. O tratamento foi mais bem-sucedido nas formas mais brandas da doença.

BLOQUEADORES DO FATOR-α DE NECROSE TUMORAL

Existem vários relatos de que o infliximabe é eficaz no tratamento de hidradenite supurativa grave. Outros mostram que as respostas variáveis e parciais não são sustentáveis e que ciclos consecutivos de infliximabe fornecem melhora inicial com resultados variáveis, mas mostram eficácia reduzida em um tratamento de longo prazo. *PMID: 18627370*

Outros tratamentos. Relata-se que a dapsona é eficaz e particularmente útil em mulheres em idade fértil. *PMID: 16971313* A ciclosporina foi eficaz em um único caso. *PMID: 16309527* Sete pacientes (cinco mulheres e dois homens) foram tratados com finasterida a uma dose de 5 mg/dia como monoterapia, e ela se mostrou eficaz. Duas mulheres se queixaram de aumento das mamas. *PMID: 16019620*

ELETROCIRURGIA

Um método de excisão cirúrgica das áreas com nódulos e dos seios, até ao nível do tecido adiposo subcutâneo, e que deixa o defeito cirúrgico para a cicatrização secundária é eficaz para a doença localizada. A intervenção precoce aumenta a taxa de sucesso. A pele sobre a lesão é pinçada e elevada ligeiramente. Utiliza-se um eletrodo alça no corte e o modo de coagulação para retirar toda a pele elevada e o tecido subcutâneo no nível do tecido subcutâneo. O corte é deixado para cicatrização secundária; não se faz sutura. O corte é fechado com um curativo, usando creme de mupirocina, que deve ser trocado 2 vezes ao dia. Em contraste com a excisão ampla, a excisão com eletrocirurgia promove um pequeno corte de tecido. As lesões fecham deixando cicatrizes ligeiramente deprimidas. *PMID: 18093196*

CIRURGIA

A excisão cirúrgica é, às vezes, a única solução. Lesões residuais, particularmente do trato sinusal indolente, são uma fonte de inflamação recorrente. A excisão local é frequentemente seguida por recorrência.

A excisão radical precoce é o tratamento de escolha para alguns casos. O fechamento primário resulta em uma taxa de recorrência em até 70% dos pacientes. Não houve nenhuma recorrência, nenhuma complicação grave e nenhuma operação de revisão nos pacientes tratados de maneira agressiva pela excisão radical de todas as áreas sustentadoras de pelos e reconstruídas com enxerto ou retalho. *PMID: 15789789*

MILIÁRIA

A miliária, ou brotoeja, é um fenômeno comum que ocorre em indivíduos predispostos durante períodos de esforço ou exposição ao calor. A oclusão do ducto sudoríparo écrino é o evento inicial. O ducto se rompe, o suor vaza para os tecidos circundantes e isso induz uma resposta inflamatória. A oclusão ocorre em três níveis, produzindo três formas distintas de miliária. As lesões papulosas e vesiculares que se assemelham a pústulas de foliculite têm uma grande característica distintivas: elas não são foliculares e, portanto, não têm uma haste pilosa penetrante. As pústulas foliculares provavelmente são infecciosas, enquanto pápulas não foliculares, vesículas e pústulas, tais como aquelas observadas na miliária, em geral não são infecciosas.

Miliária cristalina

Na miliária cristalina (Fig. 7-65), a oclusão do ducto écrino na superfície da pele resulta no acúmulo de suor debaixo do estrato córneo. A vesícula preenchida com suor está tão próxima da superfície da pele que aparece como uma gota clara de orvalho. Há pouco ou nenhum eritema, e as lesões são assintomáticas. As vesículas aparecem individualmente ou em agrupamentos e são mais frequentes em lactentes ou pacientes acamados superaquecidos. A ruptura de uma vesícula produz uma gota de líquido claro. Uma compressa de água fria e ventilação adequada são o bastante para tratar esse processo autolimitado

Miliária rubra

A miliária rubra (Fig. 7-66), a mais comum das doenças de retenção de suor, resulta da oclusão da parte intraepidérmica do ducto sudoríparo écrino. Pápulas e vesículas circundadas por um halo vermelho ou por um eritema difuso desenvolvem-se à medida que a resposta inflamatória se desenvolve. Em vez de prurido, a erupção é acompanhada por uma "fisgada" ou sensação de "picada". A erupção ocorre sob a roupa ou em áreas propensas a sudorese após esforço ou superaquecimento; as palmas das mãos e as plantas dos pés são poupadas. A doença é geralmente autolimitada, mas alguns pacientes nunca se adaptam ao clima quente e devem, portanto, fazer uma mudança geográfica para ajudar na sua condição.

O tratamento consiste na remoção do paciente para uma área fresca e com ar-condicionado. A aplicação frequente de uma loção anti-inflamatória branda (p. ex., loção de desonida) alivia os sintomas e reduz a duração da inflamação.

Miliária profunda

A miliária profunda é observada nos trópicos em pacientes que tiveram várias crises de miliária rubra. A oclusão da parte dérmica do ducto écrino é seguida por uma erupção papulosa branca. Lanolina anidra e isotretinoína são descritas como tratamento eficaz.



Figura 7-65 Miliária cristalina. Oclusão do ducto sudoríparo écrino na superfície da pele resulta em um conjunto de vesículas cheias de líquido claro.



Figura 7-66 Miliária (brotoeja). Uma erupção difusa de pequenas pápulas e vesículas ocorre após esforço ou superaquecimento.

Capítulo 8

Psoríase e Outras Doenças Papuloescamosas

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Psoríase**
  - Psoríase crônica em placas
  - Psoríase gutata
  - Psoríase pustulosa generalizada
  - Psoríase eritrodérmica
  - Psoríase fotossensível
  - Psoríase do couro cabeludo
  - Psoríase das palmas e plantas
  - Psoríase pustulosa das palmas e plantas
  - Queratodermia blenorrágica (síndrome de Reiter)
  - Psoríase do pênis e síndrome de Reiter
  - Psoríase pustulosa dos dedos
  - Psoríase invertida (psoríase das flexuras ou áreas intertriginosas)
  - Psoríase induzida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
  - Psoríase ungueal
  - Artrite psoriática
- **Pitiríase rubra pilar**
- **Dermatite seborreica**
  - Lactentes (crosta láctea)
  - Crianças pequenas (*tinea* amiantácea e blefarite)
  - Adolescentes e adultos (dermatite seborreica clássica)
  - Síndrome da imunodeficiência adquirida
- **Pitiríase rósea**
- **Líquen plano**
  - Pápulas localizadas
  - Líquen plano hipertrófico
  - Líquen plano generalizado e erupções liquenoides por drogas
  - Líquen plano das palmas e plantas
  - Líquen plano folicular
  - Líquen plano oral e genital
  - Líquen plano vaginal erosivo
  - Unhas
- **Líquen escleroso e atrófico**
- **Pitiríase liquenoide**
- **Doença de Grover**

As doenças papuloescamosas formam um grupo de desordens caracterizadas por pápulas e placas descamativas. Estas entidades pouco têm em comum, exceto as características clínicas da lesão primária. Uma lista completa das doenças caracterizadas por placas descamativas aparece na seção de lesões primárias do Capítulo 1. As principais doenças papuloescamosas são descritas aqui.

PSORÍASE

A psoríase ocorre em 1% a 3% da população. A doença é geneticamente transmitida, provavelmente de maneira dominante com penetrância variável; sua origem é desconhecida. A doença é vitalícia e caracterizada por exacerbações e remissões recorrentes, crônicas, que são emocional e fisicamente debilitantes.

Pode haver muitos milhões de indivíduos com potencial para desenvolver psoríase, que precisam apenas da combinação correta de fatores ambientais para desencadear a doença. Estresse, por exemplo, pode desencadear um episódio. Influências ambientais podem modificar o curso e a gravidade da doença. A extensão e a gravidade da doença variam enormemente. A psoríase frequentemente começa na infância, quando o primeiro episódio pode ser desencadeado por faringite estreptocócica (psoríase gutata).

Patogênese

A psoríase é uma doença genética de alteração da regulação inflamatória. O mecanismo de herança não está completamente esclarecido.

A psoríase é uma doença de pele e/ou das articulações imunologicamente mediada na qual a inflamação intralesional estimula a hiperproliferação dos queratinócitos basais. A eficácia de agentes imunossupressores como metotrexato, ciclosporina, e inibidores biológicos do fator de necrose tumoral (TNF) no tratamento da psoríase sugere que a psoríase envolva mecanismos imunológicos. A resolução da psoríase está associada à diminuição da infiltração lesional de células T, células dendríticas dérmicas, células de Langerhans e neutrófilos, além de diminuição da expressão de TNF-α, interferon-γ e genes dependentes da IL-12/23. Fatores ambientais também têm papel na patogênese

da psoríase, incluindo drogas, trauma cutâneo (fenômeno de Koebner), infecções e estresse.

"O DESGOSTO DA PSORÍASE." Para a maioria dos pacientes a psoríase é mais devastadora psicológica do que fisicamente. A psoríase destrói a autoestima e força a vítima a uma vida de recolhimento e isolamento. Os pacientes evitam muitas atividades, incluindo banhos de sol, que são excelentes para o tratamento da psoríase, por medo de serem descobertos. Portanto, mesmo quando um paciente apresenta apenas poucas placas crônicas, assintomáticas, a doença pode ser mais séria do que aparenta.

Manifestações clínicas

As lesões de psoríase são características. Elas se iniciam como pápulas eritematosas descamativas que coalescem para formar placas ovais a arredondadas bem delimitadas (Fig. 8-1). A escama é aderida e branco-prateada, revelando pontilhado hemorrágico quando curetada (sinal de Auspitz). As escamas podem se tornar extremamente densas, especialmente no couro cabeludo. As áreas intertriginosas formam escamas, mas estas são maceradas e dispersadas; portanto, as placas de psoríase das áreas de dobras parecem lisas, avermelhadas com superfície macerada. O local mais comum de aparecimento de placas intertriginosas é o sulco interglúteo (Fig. 8-2). A coloração vermelho-viva é outro sinal característico e permanece constante em outras áreas.

A psoríase pode surgir no local de trauma físico (escoriação, queimadura solar, cirurgia); a isto se chama fenômeno isomórfico ou de Koebner (Fig. 8-3; veja também as Figs. 8-8 e 8-10). O prurido é altamente variável. Embora a psoríase possa afetar qualquer superfície cutânea, algumas áreas são preferenciais e devem ser examinadas em todos os pacientes nos quais o diagnóstico de psoríase seja suspeitado. Estes locais são os cotovelos, joelhos, couro cabeludo, sulco interglúteo, unhas das mãos e dos pés.



Figura 8-1 Psoríase. Placa típica oval com bordas bem definidas e escamas prateadas.



Figura 8-2 Psoríase. Eritema interglúteo, uma lesão comum em pacientes com psoríase. As placas psoriáticas intertriginosas mantêm a coloração vermelho-vivo das lesões de pele, mas não as escamas.



Figura 8-3 Psoríase. Fenômeno de Koebner. Aparecimento de psoríase na área doadora de enxerto de pele.

A doença afeta mais as superfícies extensoras do que flexoras e frequentemente poupa palmas, plantas e face. A maioria dos pacientes apresenta doença crônica localizada, porém existem muitas outras apresentações. Placas localizadas podem ser confundidas com eczema ou dermatite seborreica, e a forma gutata com múltiplas pequenas lesões pode lembrar sífilis secundária ou pitiríase rósea.

DROGAS QUE PRECIPITAM OU EXACERBAM A PSORÍASE

LÍTIO. É bem documentado que a psoríase preexistente pode ser exacerbada durante o tratamento com lítio, porém a presença de psoríase não é uma contraindicação ao tratamento com lítio. A doença não apresenta piora em muitos pacientes tratados com lítio. Caso o tratamento com lítio seja necessário, é indicada a redução de sua dosagem ou a intensificação do tratamento da psoríase.

AGENTES BETABLOQUEADORES. Os betabloqueadores podem piorar a psoríase e devem ser cuidadosamente avaliados no tratamento destes pacientes.

AGENTES ANTIMALÁRICOS. Já se descreveu dermatite esfoliativa e exacerbação da psoríase em pacientes com psoríase em tratamento com antimaláricos, porém a incidência é baixa. Os antimaláricos não são contraindicados em pacientes com psoríase que necessitam de tratamento profilático contra malária.

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS. Os corticosteroides sistêmicos rapidamente induzem a regressão da psoríase; infelizmente, em muitos casos a doença piora, ocasionalmente evoluindo para psoríase pustulosa quando os corticosteroides são retirados. Por essa razão, os corticosteroides sistêmicos foram abandonados como tratamento de rotina para psoríase.

Quadro 8-1 **Comorbidades Médicas Associadas a Psoríase**

Doenças autoimunes	Doença de Crohn e colite ulcerativa ocorrem 3,8 a 7,5 vezes mais frequentemente em pacientes com psoríase. Psoríase ocorre mais comumente em famílias de pacientes com esclerose múltipla (EM).
Doença cardiovascular	Existe um risco aumentado de doença cardiovascular em doentes com psoríase. Estes apresentam mais frequentemente sobrepeso, têm incidência aumentada de diabetes, têm incidência aumentada de hipertensão, e têm um perfil lipoproteico aterogênico ao início do quadro de psoríase, com níveis significativamente mais altos de lipoproteína de colesterol de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL). Pacientes com psoríase têm risco maior que o normal de infarto do miocárdio. Tratamento com agentes sistêmicos pode diminuir o risco cardiovascular.
Síndrome metabólica	A combinação de obesidade, regulação glicêmica prejudicada, hipertrigliceridemia, lipoproteína de alta densidade diminuída e hipertensão é conhecida como síndrome metabólica. A prevalência de síndrome metabólica em pacientes hospitalizados com psoríase é significativamente elevada.
Linfoma e câncer de pele não melanoma	Pode existir um aumento do risco relativo de 1,34 a 3 vezes para o desenvolvimento de qualquer tipo de linfoma. Medicações com risco conhecido para linfoma podem ser fatores de confusão. Caucasianos que receberam mais de 250 tratamentos com psoraleno + UVA (PUVA) têm um risco 14 vezes maior de desenvolver carcinoma de células escamosas.
Depressão/suicídio	A prevalência de depressão em pacientes com psoríase pode ser de até 60%. Alguns pacientes chegam a considerar suicídio. O tratamento pode diminuir a depressão.
Consequências psicológicas e emocionais da psoríase	Há taxas elevadas de baixa autoestima, disfunção sexual e ansiedade.
Tabagismo	A Utah Psoriasis Initiative demonstrou que 37% dos pacientes com psoríase eram tabagistas, contra 13% da população em geral. Entre os pacientes com psoríase que são fumantes, 78% começaram a fumar antes do aparecimento da psoríase e 22% após o início da psoríase.
Alcoolismo	A prevalência de psoríase é aumentada entre os pacientes que sofrem de alcoolismo. É difícil determinar se a ingestão de álcool funciona como fator de risco na patogênese da psoríase ou se o fato de portar uma doença crônica psicologicamente debilitante levaria esses pacientes a um consumo alcoólico exagerado.
Obesidade	A Utah Psoriasis Initiative demonstrou que pacientes com psoríase têm um índice de massa corporal (IMC) significativamente maior do que controles da população geral de Utah.
Qualidade de vida	A psoríase causa morbidade psicossocial e diminuição da função ocupacional. O impacto pode ser significativo mesmo em pacientes com pequenas áreas acometidas. Psoríase das palmas e plantas tende a ter um impacto maior do que um extenso acometimento do tronco. Portanto, em pacientes com psoríase nestes locais deve-se considerar tratamento sistêmico.

Adaptado de Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 1. Overview of Psoriasis and Guidelines of Care for the Treatment of Psoriasis with Biologics, *J Am Acad Dermatol* 58(5):826-850, 2008. PMID: 18423260

Comorbidades associadas a psoríase

A ocorrência de múltiplas doenças e desordens em associação de uma dada doença (*i.e.*, comorbidade) foi observada na psoríase. Pacientes com psoríase apresentam maior risco para comorbidades como artrite, cardiopatia, diabetes, câncer e hipertensão do que a população geral (Quadro 8-1).

As comorbidades tendem a aumentar com a idade. Cerca de metade dos pacientes de psoríase com mais de 65 anos apresentam pelo menos três comorbidades e dois terços apresentam duas ou mais comorbidades.

Apresentações clínicas

Variações na morfologia da psoríase

- Psoríase crônica em placas
- Psoríase gutata (psoríase eruptiva aguda)
- Psoríase pustulosa
- Psoríase eritrodérmica
- Psoríase fotossensível
- Psoríase induzida pelo HIV
- Queratodermia blenorrágica (síndrome de Reiter)

Variações na localização da psoríase

- Psoríase de couro cabeludo
- Psoríase de palmas e plantas
- Psoríase pustulosa de palmas e plantas
- Psoríase pustulosa dos dígitos
- Psoríase invertida (psoríase de áreas flexoras)
- Psoríase do pênis e síndrome de Reiter
- Psoríase ungueal
- Artrite psoriática

Psoríase crônica em placas

A apresentação mais comum de psoríase consiste em placas bem definidas, crônicas, não inflamatórias. As placas são irregulares, arredondadas a ovais, com predileção por áreas extensoras como joelhos e cotovelos. As placas têm a superfície coberta de descamação prateada e tendem a ser simetricamente distribuídas. Podem aparecer em qualquer local da superfície da pele. As placas aumentam e então tendem a permanecer estáveis por meses ou anos (Fig. 8-4, A e B). Pápulas e placas menores podem coalescer, formando grandes lesões. Lesões numerosas podem cobrir quase toda a superfície corporal. Assim que a placa cede, permanece no local uma coloração temporária que pode ser amarronzada, esbranquiçada ou avermelhada.



Figura 8-4 **A,** Placa de psoríase crônica. As placas não inflamadas tendem a permanecer fixas na mesma posição por meses. **B,** As placas estão mais inflamadas do que no paciente da foto **A.**

Psoríase gutata

Mais de 30% dos pacientes com psoríase têm seu primeiro episódio antes dos 20 anos; muitas vezes, um episódio de psoríase gutata é o primeiro indício da propensão do paciente à doença. Faringite estreptocócica ou infecção viral do trato respiratório superior pode preceder a erupção em 1 ou 2 semanas. Pápulas descamativas surgem subitamente no tronco e nas extremidades, poupando palmas e plantas (Fig. 8-5, A-D). Seu número varia de poucas a muitas, e seu tamanho pode ser apenas pontual a até 1 cm. As lesões aumentam de tamanho com o tempo. O couro cabeludo e a face também podem estar envolvidos. O prurido é variável. A psoríase gutata pode se resolver espontaneamente em semanas a meses; ela responde mais prontamente ao tratamento do que a psoríase crônica em placas. Deve-se colher cultura de orofaringe para descartar infecção estreptocócica. Há uma alta incidência de títulos positivos de antiestreptolisina O neste grupo.



Aparecimento de numerosas placas sem história de infecção estreptocócica.



As placas aumentaram de tamanho com o passar do tempo.



Pequenas lesões uniformes, numerosas, podem surgir abruptamente após faringite estreptocócica.



Lesões puntiformes de até 1 cm desenvolveram descamação típica da psoríase logo após o aparecimento.

Figura 8-5 Psoríase gutata.

Psoríase pustulosa generalizada

Esta rara forma de psoríase (também chamada de psoríase de von Zumbusch) é grave e muitas vezes fatal. Um eritema aparece subitamente nas áreas flexoras e migra para outras áreas do corpo. Inúmeras pequenas pústulas estéreis desenvolvem-se da base eritematosa e coalescem em lagos de pus (Fig. 8-6). Por sua localização superficial, na epiderme superior, as pústulas rompem-se facilmente. O paciente se apresenta febril e toxêmico, com leucocitose. Medicações tópicas como coaltar e antralina podem precipitar episódios desse tipo em pacientes com psoríase instável ou lábil. A retirada de corticosteroides tanto tópicos quanto sistêmicos pode precipitar crises eruptivas. Recorrências são comuns. Curativos úmidos e corticoides do grupo V promovem um controle inicial. Acitretina leva a um rápido controle. Metotrexato e ciclosporina também são eficazes.

Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica generalizada, assim como a psoríase pustulosa generalizada, é uma doença instável, grave e altamente lábil, que pode surgir como manifestação inicial de psoríase, mas normalmente ocorre em pacientes com doença crônica prévia (Fig. 8-7). Fatores desencadeantes incluem a administração de corticosteroides sistêmicos; o uso excessivo de corticosteroides tópicos; tratamento tópico irritativo excessivo; complicações da fototerapia; estresse emocional grave; e doença desencadeante, como uma infecção. O tratamento inclui repouso no leito, evitar toda a radiação UV possível, compressas com solução de Burow, banhos com aveia coloidal, uso frequente de emolientes, aumento da ingestão de fluidos e proteínas, anti-histamínicos para o prurido, evitar corticosteroides tópicos potentes, e, nos casos graves, hospitalização. Metotrexato, ciclosporina, ou acitretina podem ser usados se não for obtido controle rápido com o tratamento tópico. Coaltar e antralina podem exacerbar a doença e devem ser evitados.



Figura 8-6 Psoríase pustulosa generalizada. Uma placa eritematosa evoluiu com o aparecimento de múltiplas pústulas estéreis, as quais coalesceram em muitas áreas.



Figura 8-7 Eritrodermia psoriática. Aparecimento de eritema generalizado logo após o paciente descontinuar o uso de metotrexato.

Psoríase fotossensível

Os pacientes com psoríase aguardam pelos meses ensolarados de verão quando, na maioria dos casos, a doença responde à luz ultravioleta de maneira sistemática. Entretanto, qualquer coisa em excesso pode trazer malefícios, especialmente se o paciente apresenta queimadura solar em uma tentativa de induzir a regressão da doença mais rapidamente. Como resultado do fenômeno de Koebner, lesões gutatas, ou uma placa dolorosa, difusamente inflamada, podem se formar na área queimada (Fig. 8-8). As placas subsequentemente avançam para as áreas protegidas previamente poupadas. Alguns pacientes não toleram luz ultravioleta de qualquer intensidade.

Psoríase do couro cabeludo

O couro cabeludo é um sítio de eleição da psoríase e pode ser o único local afetado. As placas são semelhantes às da pele, exceto pelo fato de as escamas serem mais facilmente retidas; isso é facilitado pelo cabelo. O prolongamento das placas sobre a fronte é relativamente comum (Fig. 8-9). Uma escama densa muito aderida pode recobrir todo o couro cabeludo. Até mesmo nos casos mais graves, o cabelo não é perdido de maneira permanente. Uma erupção descamativa distinta do couro cabeludo, observada em crianças, é descrita neste capítulo na parte correspondente à dermatite seborreica.

Psoríase das palmas e plantas

As palmas e plantas podem ser acometidas como parte de uma erupção generalizada, ou podem ser os únicos locais acometidos pela doença. Existem inúmeras apresentações. Placas eritematosas superficiais com descamação espessa amarronzada podem ser indistinguíveis do eczema crônico (Fig. 8-10). Placas vermelho-vivas, lisas, são semelhantes àquelas encontradas nas áreas flexoras (Fig. 8-11).

Psoríase pustulosa das palmas e plantas

Pústulas profundas aparecem primeiramente na porção central das palmas e oco plantar, elas podem permanecer localizadas ou se espalhar (Fig. 8-12, A e B). As pústulas não se rompem, e sim evoluem para coloração marrom-escura e descamam tão logo atinjam a superfície. A pele ao redor torna-se lisa, rosada e sensível. Uma crosta espessa pode, mais tarde, cobrir a área afetada. O curso é crônico e pode durar anos enquanto o paciente vivencia períodos de remissão parcial seguidos de exacerbações tão dolorosas que prejudicam a movimentação. Existe uma prevalência consideravelmente mais alta de tabagismo nestes pacientes. São alternativas terapêuticas metotrexate, acitretina, psoraleno mais luz ultravioleta A (PUVA), luz UVB de banda estreita (NB-UVB), e cursos intermitentes de corticosteroides tópicos sob oclusão plástica.



Figura 8-8 Psoríase fotoinduzida. Superexposição à luz solar desencadeou este surto difuso de psoríase. O meio do dorso foi protegido pela parte de cima de uma roupa de ginástica larga.



Figura 8-9 Psoríase de couro cabeludo. As placas tipicamente se formam no couro cabeludo e ao longo da linha de implantação dos fios. Ocasionalmente ocorrem placas no rosto.



Figura 8-10 Psoríase dos dedos. A erupção parece eczematosa, porém o halo vermelho-vivo é típico de psoríase. Essa erupção ocorreu como fenômeno de Koebner em um cirurgião.



Figura 8-11 Psoríase da mão. Uma placa lisa, de um vermelho profundo, em um paciente com lesões típicas pelo corpo.



Um caso precoce com localização típica.



Esta é uma doença crônica na qual as plantas podem permanecer inflamadas por anos.

Figura 8-12 Psoríase pustulosa das plantas.

Queratodermia blenorrágica (síndrome de Reiter)

A síndrome de Reiter aparenta ser uma resposta imunológica reativa que é normalmente desencadeada em um indivíduo geneticamente suscetível (60% a 90% dos pacientes são HLA-B27-positivos) por qualquer uma de diferentes infecções, especialmente aquelas que causam disenteria ou uretrite, como *Yersinia enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*. Lesões de pele psoriasiformes desenvolvem-se em pacientes com síndrome de Reiter (uretrite e/ou cervicite, artrite periférica com mais de 1 mês de duração) usualmente 1 a 2 meses após o início da artrite; 25% dos pacientes apresentam conjuntivite. As lesões características, queratodermia blenorrágica, tipicamente aparecem nas regiões plantares (Fig. 8-13, A) e estendem-se até os pododáctilos (Fig. 8-13, B), mas também podem ocorrer nas pernas, couro cabeludo e mãos. Podem ocorrer espessamento, destruição e distrofia ungueal. As placas são psoriasiformes com a borda característica, circular, descamativa (Fig. 8-14). As placas de bordos desenhados, descamativas, desenvolvem-se da fusão de placas papulovesiculosas em expansão, com escamas espessas, amareladas, aglomeradas. Podem ocorrer lesões similares no pênis. Os sintomas cutâneos e articulares respondem ao metotrexato, acitretina e cetoconazol.





Figura 8-13 Queratodermia blenorrágica (doença de Reiter). **A,** As palmas e plantas são frequentemente envolvidas. Há pápulas queratósicas, placas e pústulas que coalescem formando uma borda circular como aquelas vistas no pênis (Fig. 8-16). **B,** Placas psoriasiformes se desenvolvem da coalescência de placas papulovesiculares em expansão e são tipicamente vistas nas regiões plantares e dedos dos pés.



Figura 8-14 Pacientes com doença de Reiter desenvolvem lesões de pele psoriasiformes (queratodermia blenorrágica) com as bordas caracteristicamente circulares, descamativas. Essas lesões características ocorrem mais habitualmente nas regiões plantares e dedos dos pés.

Psoríase do pênis e síndrome de Reiter

As placas descamativas psoriáticas típicas com escamas brancacentas podem surgir no corpo e no pênis circuncidado (Fig. 8-15). As escamas não se formam quando o pênis é coberto pelo prepúcio. Uma lesão psoriasiforme altamente característica, a balanite *circinata*, ocorre na síndrome de Reiter quando as erosões recobertas por escamas e crostas na coroa e glande coalescem para formar um padrão peculiar sinuoso (Fig. 8-16). A biopsia ajuda a confirmar o diagnóstico. Um exame direto com hidróxido de potássio é suficiente para excluir *Candida*.

Psoríase pustulosa dos dedos

Esta forma localizada e grave de psoríase, também chamada de acrodermatite contínua, pode permanecer limitada a um único dedo por anos. As vesículas se rompem, resultando em uma superfície difusamente erodida, fissurada, sensível e exsudativa. A crosta úmida e fracamente aderida é desprendida sem dificuldades, porém recorrente (Fig. 8-17). A psoríase pustulosa localizada é bastante resistente ao tratamento.



Figura 8-15 Psoríase. Placas com descamação psoriática típica com escamas brancas podem aparecer nos pênis circuncidados. As escamas não se formam quando o pênis é recoberto pelo prepúcio.

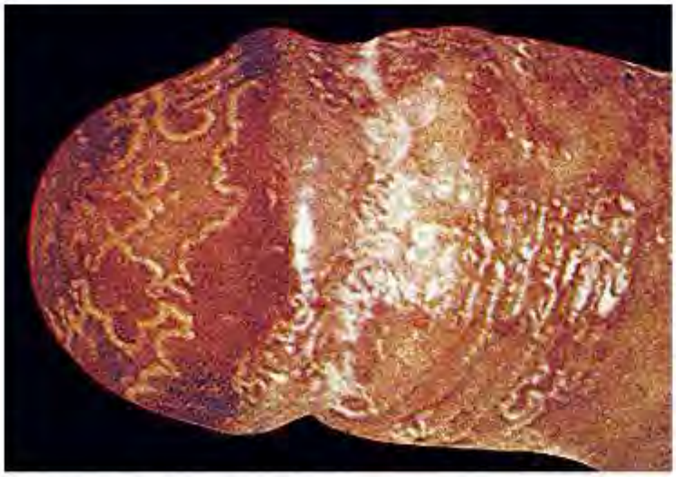


Figura 8-16 Doença de Reiter. Balanite *circinata*, uma lesão psoriasiforme muito característica. Ocorre na doença de Reiter quando erosões recobertas por escamas e crostas na glande coalescem para formar esse característico padrão sinuoso.



Figura 8-17 Psoríase pustulosa dos dedos. Essa erupção permaneceu localizada nesse mesmo dedo por anos.

Psoríase invertida (psoríase das flexuras ou áreas intertriginosas)

Pode acometer o sulco interglúteo, axila, virilha, sulco inframamário, retroauricular e a glande do pênis não circuncidado. Assim como no intertrigo ou em infecções por *Candida*, as placas são intensamente eritematosas, brilhantes, lisas, e podem se estender até os limites das pregas cutâneas. A superfície é úmida e contém resíduos brancos macerados. Infecção, fricção e calor podem induzir a psoríase flexural, como fenômeno de Koebner. Fendas e fissuras são comuns na base na dobra, particularmente na virilha, sulco interglúteo e dobras auriculares superior e posterior (Figs. 8-18, 8-19 e 8-20). Assim como na psoríase em placas típica, a borda é nítida. A presença de pústulas além do limite da placa sugere infecção fúngica secundária. Bebês e crianças pequenas podem desenvolver psoríase flexural na virilha, que se estende como dermatite das fraldas.

Psoríase induzida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A psoríase pode ser o primeiro ou um dos primeiros sinais da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). A psoríase no contexto da infecção pelo HIV pode ser leve, moderada ou grave. Ela pode ser atípica e anormalmente grave com envolvimento da virilha, axila, couro cabeludo, palmas e plantas. Um início explosivo, com eritrodermia e lesões pustulosas que rapidamente tornam-se confluentes, deve levantar a suspeita de AIDS. A doença é de difícil tratamento. Devem ser evitado PUVA, ultravioleta B e corticosteroides tópicos, pois são imunossupressores. Não está claro se o metotrexato influencia de maneira adversa o curso natural da doença pelo HIV. A droga de escolha para os casos graves é a acitretina. A zidovudina é eficaz e suprimiu a psoríase em um caso resistente a acitretina.



Figura 8-18 Psoríase da dobra auricular posterior.



Figura 8-19 Psoríase inversa. As placas são eritematosas e simétricas. O diagnóstico diferencial inclui candidíase e intertrigo.



Figura 8-20 Psoríase inversa. Muitos clínicos dariam aqui o diagnóstico de candidíase. A história pregressa de psoríase da paciente sugeriu o diagnóstico.



Figura 8-21 Essa coloração amarelada frequentemente acompanha o descolamento da unha, ou onicólise. Debris descamativos elevam a lâmina ungueal e frequentemente são confundidos com onicomicose.

Psoríase ungueal

As alterações ungueais são características da psoríase e os pacientes devem ter suas unhas examinadas (Cap. 25). Essas alterações frequentemente fornecem dados que corroboram o diagnóstico de psoríase quando as alterações de pele são equívocas ou ausentes.

Onicólise. A psoríase do leito ungueal causa separação entre a unha e o leito ungueal. Ao contrário da separação uniforme causada por pressão vista nas extremidades de unhas compridas, a unha se destaca de maneira irregular. A lâmina ungueal torna-se amarelada, simulando infecção fúngica.

Debris subungueais. Análogos às infecções fúngicas; as escamas do leito ungueal ficam retidas, forçando sua porção distal a separar-se do leito ungueal (Fig. 8-21)

Pitting. O *pitting* ungueal é a anormalidade ungueal psoriática mais bem conhecida e possivelmente a mais frequente (Figs. 8-22 e 8-23). As células da lâmina ungueal se desprendem da mesma maneira que a escama se desprende, deixando um número variável de pequenas depressões salientes na superfície da lâmina ungueal. Elas emergem abaixo da cutícula e crescem longitudinalmente junto com a unha. Muitas outras doenças cutâneas causam *pitting* (p. ex. eczema, infecções fúngicas e alopecia areata), mas ele também pode ser apenas um achado isolado de uma variação anatômica.

Lesão em mancha de óleo. A psoríase do leito ungueal pode causar uma separação localizada da lâmina. Neste espaço, se acumulam resíduos celulares e soro. A coloração castanho-amarelada observada através da lâmina lembra uma gota de óleo (Fig. 8-23).

Deformidade ungueal. Envolvimento extenso da matriz ungueal resulta em uma unha com perda de sua integridade estrutural, culminando em fragmentação e desintegração.



Figura 8-22 Na psoríase, o *pitting* da matriz ungueal proximal é resultado da perda de células paraqueratósicas da superfície da lâmina ungueal. Este processo é análogo à descamação da psoríase na pele.



Figura 8-23 Lesão em mancha de óleo. A coloração translúcida vermelho-amarelada lembra uma gota de óleo abaixo da lâmina. Ela é resultado de psoríase do leito ungueal, que culmina no aprisionamento de soro subungueal.

Artrite psoriática

A artrite psoriática (PsA) é uma artropatia inflamatória crônica das articulações periféricas, coluna e ênteses; está associada à psoríase, na qual as aferições de fator reumatoide e o antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são comumente negativas. Pode preceder, acompanhar e, mais frequentemente, seguir as manifestações cutâneas. O início pode acontecer em qualquer idade, porém o pico de incidência é entre os 20 e os 40 anos; homens e mulheres são igualmente afetados. Poliartrite simétrica com dor articular e edema da articulação geralmente indicam doença progressiva erosiva. Ao contrário da artrite reumatoide, as articulações interfalangeanas distais frequentemente estão acometidas. A presença de artrite inflamatória em pacientes com psoríase varia entre 5% e 42%. Aproximadamente 15% dos pacientes com PsA têm os primeiros sintomas de artrite antes do início da psoríase. A prevalência de artrite psoriática é mais alta entre os pacientes com doença cutânea mais grave. O envolvimento ungueal acontece em 80% dos pacientes com artrite psoriática, comparado com 30% dos pacientes de psoríase não complicada. A prevalência de psoríase ungueal é mais alta entre os pacientes com artrite psoriática que têm envolvimento articular dos dedos, mas a presença de doença ungueal não tem valor preditivo na determinação de risco de artrite psoriática de um paciente. Há alguns casos descritos do desenvolvimento de artrite seguindo trauma. As pacientes com artrite psoriática que ficam grávidas apresentam melhora ou até remissão da doença em 80% dos casos. Apesar do tratamento ativo e da redução da inflamação articular e da taxa de deterioração, a artrite psoriática pode ser uma doença progressivamente deformante.

Definindo PsA

As espondiloartropatias (SpA) formam uma família de doenças que englobam a PsA, a artrite reumatoide (AR), a espondilite anquilosante (EA), a artrite reativa e a artrite enteropática. A PsA é caracterizada pela infrequente soropositividade do fator reumatoide (FR) e do antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), e por uma associação de alelos HLA-B27, particularmente naqueles pacientes com envolvimento axial.

Outras características incluem entesite, dactilite, irite, artrite periférica (oligoartrite assimétrica e poliartrite simétrica), espondilite e curso clínico variável. A heterogeneidade da apresentação clínica e do curso torna a PsA difícil de classificar e de diferenciar de outras formas de SpA e artropatias inflamatórias.

A dactilite se apresenta como "dedo em salsicha" – aumento de volume difuso de todo o dedo. Entesite – inflamação no local de inserção dos ligamentos e tendões – é característica de todas as espondiloartropatias associadas ao HLA-B27.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Existem cinco apresentações clínicas reconhecidas de artrite psoriática (Fig. 8-24).

O padrão mais comum é artrite assimétrica envolvendo uma ou mais articulações dos dedos das mãos ou pés (Fig. 8-25). Normalmente uma ou mais articulações interfalangeanas proximais (IFP), interfalangeanas distais (IFD), metatarsofalangeanas e metacarpofalangeanas estão acometidas. Durante a fase aguda, a articulação está vermelha, quente e dolorosa. A inflamação contínua provoca aumento de volume das partes moles de cada lado da articulação ("dedo em salsicha") e restringe a mobilidade. O HLA-DR7 está significativamente presente no grupo com artrite periférica.

Tabela 8-1 Subtipos Clínicos de Artrite Psoriática de Moll e Wright*

Tipo	Porcentagem de todos os pacientes com artrite psoriática	Caracteríscticas
Artrite assimétrica, oligoarticular (uma ou mais articulações)	30-50	Estão envolvidas articulações dos dedos das mãos e pés ("dedos em salsicha")
Artrite simétrica, poliarticular (padrão AR)	30-50	Lembra clinicamente a artrite reumatoide (AR), com fator reumatoide negativo. Acomete pequenas articulações das mãos e pés, punhos, tornozelos, joelhos e cotovelos.
Predominantemente interfalangeana distal	25	Leve, crônica, não incapacitante e associada a doença ungueal. Envolve mãos e pés. É a apresentação de artrite psoriática mais característica.
Poliartrite destrutiva (artrite mutilante)	5	A forma mais grave de artrite psoriática envolve osteólise de qualquer um dos pequenos ossos das mãos e pés. A ela atribuem-se deformidades grosseiras e subluxação. Osteólise grave culmina no dedo em telescópio, produzindo a deformidade em "óculos de ópera". Esta deformidade pode ser vista na artrite reumatoide.
Espondilite anquilosante e sacroileíte	30-35	Ocorrem como fenômeno isolado ou em associação de doença articular periférica. Têm associação de HLA-B27 e espondilite. A associação é mais forte em homens com sacroileíte. Ocorre sacroileíte assintomática em cerca de um terço dos casos de psoríase. Normalmente é assimétrica e associada a espondilite.

*Para cumprir os critérios de artrite psoriática de 1973 de Moll e Wright, o paciente com psoríase e artrite inflamatória que tem fator reumatoide negativo deve apresentar um dos cinco subtipos clínicos acima. A especificidade é de 98% e a sensibilidade, de 91%.



Figura 8-24 Sinais e sintomas de artrite psoriática. **A,** *Pitting*, onicólise, coloração acastanhada da lâmina ungueal. **B** e **C,** Edema das articulações dos dedos. **D,** Dedos em salsicha (dactilite). **E,** Edema do calcanhar na altura do tendão de aquiles (entesite).



Figura 8-25 Artrite psoriática. Padrão assimétrico de artrite.

Tabela 8-2 CASPAR Critérios para Artrite Psoriática*

Doença inflamatória articular (articulações, coluna, ligamentos) mais:

Achados clínicos	Grau
Psoríase	Atual (2), história de (1), história familiar de (1); paciente apresenta história familiar de primeiro ou segundo grau.
Distrofia ungueal	(1) inclui onicólise, *pitting* e hiperqueratose.
Fator reumatoide negativo	(1)
Dactilite	Atual (1), história de (1); definida como aumento de volume de todo o dedo, ou história de dactilite registrada por reumatologista
Evidência radiográfica	Neoformação óssea justarticular, manifesta-se como ossificação mal definida próxima aos bordos articulares (mas exclui formação de osteófito) em radiografias planas das mãos. (1)

*Para cumprir os Critérios de Classificação de Artrite Psoriática (CASPAR, 2006), o paciente deve apresentar doença articular inflamatória e 3 pontos das categorias restantes; a pontuação está discriminada nos parênteses. Especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4%.

Tabela 8-3 Como Diferenciar Artrite Psoriática de Artrite Reumatoide

	Artrite psoriática	Artrite reumatoide	Osteoartrite inflamatória	Gota
Envolvimento interfalangeano distal	Comum	Incomum	Comum	Incomum
Simetria	Menos comum	Comum	Incomum	Incomum
Eritema da articulação	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Rigidez	Pela manhã e/ou com imobilidade	Pela manhã e/ou com imobilidade	Com atividade	Incomum
Sensibilidade dolorosa ao toque	Leve	Grave	Leve	Grave
Envolvimento do esqueleto axial	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Lesões de pele	Sempre	Incomuns	Incomuns	Incomuns
Lesões ungueais	Comuns	Incomuns	Incomuns	Incomuns
Dactilite	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Entesite	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Nódulos reumatoides	Nunca	Comuns	Incomuns	Incomuns
Fator reumatoide	Incomum	Comum	Incomum	Incomum
Alterações radiológicas				
Osteopenia	Menos comum	Comum	Incomum	Incomum
Periostite	Comum	Rara	Incomum	Incomum
Ponta de lápis	Comum	Rara	Incomum	Incomum
Anquilose	Comum	Rara	Incomum	Incomum
Sacroileíte	50%, assimétrica	Rara	Incomum	Incomum
Qualidade de vida	Reduzida	Reduzida	Reduzida	?
Função	Reduzida	Reduzida	Reduzida	?
Associação de HLA	CW6, B27	DR4	Não	B14
Razão mulher: homem	1:1	3:1	Mãos/pés mais comuns em mulheres	1:3,6

Adaptado de Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis* 65(suppl 3):iii22-24, 2006 (revisão). No abstract available. *PMID: 17038466*

CLASSIFICAÇÃO DE MOLL E WRIGHT. A classificação de Moll e Wright foi desenvolvida há mais de 30 anos e ainda hoje é usada para dividir a PsA em cinco subtipos clínicos (Tabela 8-1). Estes padrões são frequentemente permutados e não são bem definidos.

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE PSORIÁTICA (CASPAR). Um novo Critério de Classificação de Artrite Psoriática (CASPAR) foi publicado pelo Grupo de Estudo de Critérios de Classificação de Artrite Psoriática (Tabela 8-2). Estes critérios foram estabelecidos para pacientes com doença de longa duração (média: 12,5 anos). Os critérios de classificação não foram validados para doença recente.

Como diferenciar a PsA e a AR

PsA afeta igualmente homens e mulheres; AR afeta mulheres mais frequentemente (Tabela 8-3). A AR afeta articulações interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas; a PsA afeta articulações IFD ao menos em 50% dos pacientes. A AR tende a ter uma distribuição mais simétrica, e a PsA, mais assimétrica. A PsA muitas vezes afeta todas as articulações de um mesmo dígito, levando a uma distribuição "em raio". Os pacientes com PsA são mais rígidos que os pacientes com AR. A coluna não é afetada na AR; já 50% dos pacientes com PsA têm acometimento axial manifestando-se como sacroileíte e/ou sindesmófitos. Entesite e dactilite são características da PsA. Psoríase cutânea é uma característica de definição da PsA. Ela ocorre em 2% a 3% dos pacientes com AR, a mesma frequência da população em geral. As lesões ungueais são mais comuns em pacientes com PsA do que em pacientes com psoríase restrita a pele. *PMID: 17038466*

Como diferenciar a PsA de osteoartrite (OA) e gota

A presença de envolvimento da IFD implica diferenciação entre PsA e AO (Tabela 8-3). PsA é inflamatória, a AO normalmente não o é. A gota é frequentemente associada a inflamação periarticular, o que não é visto na PsA.

Como diferenciar artrite psoriática de outras espondiloartropatias. A espondilite vista na PsA não é tão grave quanto a espondilite anquilosante (EA). Os pacientes com PsA têm melhor mobilidade e menos sacroileíte grau 4 do que os pacientes com EA (Tabela 8-4). Artrite periférica é mais comum entre os pacientes com PsA. Apenas 2% dos pacientes com PsA apresentam envolvimento isolado da coluna vertebral, enquanto 10% de todos os pacientes diagnosticados com EA têm psoríase.

Laboratório. Os pacientes com PsA apresentam reagentes de fase aguda em níveis normais, 4,6% têm fator reumatoide positivo, e 7,6% têm antipeptídeo citrulinado cíclico positivo. A velocidade de hemossedimentação (VHS) é a melhor referência laboratorial para atividade de doença.

Imagem. O estudo (CASPAR) identificou a formação óssea justarticular como o único diferencial entre AR e PsA. Os pacientes com PsA apresentam alterações radiológicas menos graves se comparados com os pacientes de EA. A PsA mostra estreitamento do espaço articular, erosões articulares e proliferação óssea. Imagens de ressonância magnética e ultrassonografia detectam

Tabela 8-4 Como Diferenciar Artrite Psoriática de Outras Espondiloartropatias

Características	Artrite psoriática	Espondilite anquilosante	Artrite reativa	Doença inflamatória intestinal
Razão homem: mulher	1:1	3:1	8:1	1:1
Idade de início (em anos)	35-45	20	20	Qualquer uma
Distribuição periférica	96% Qualquer lugar	25% Axial Membros inferiores	90% membros inferiores	Comum Membros inferiores
Dactilite	35%	Incomum	Comum	Incomum
Entesite	Comum	Comum	Comum	Incomum
Sacroileíte	50%	100%	80%	20%
Sindesmófitos	Clássica e paramarginal	Clássica	Clássica e paramarginal	Clássica
HLA-B	50%	> 90%	80%	40%
Psoríase	Sempre	Incomum	Incomum	Incomum
Outras lesões de pele	Alterações ungueais	Incomum	Queratodermia blenorrágica	Eritema nodoso, pioderma gangrenoso
Qualidade de vida	Reduzida	Reduzida	Provavelmente reduzida	Reduzida
Função	Reduzida	Reduzida	Reduzida	Reduzida

Adaptado de Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis* 65(suppl 3):iii22-24, 2006 (revisão). *PMID: 17038466*

entesite (inflamação no ponto de inserção da musculatura esquelética no osso).

TRATAMENTO DA ARTRITE PSORIÁTICA. A conduta é semelhante à das outras doenças articulares crônicas inflamatórias. Agentes anti-inflamatórios não esteroides são o pilar do tratamento e normalmente alcançam controle adequado, porém não induzem remissões. São agentes de primeira linha para PsA leve. Injeções intra-articulares com corticosteroides podem ser eficazes. Nenhum dos tratamentos citados é capaz de interferir no desenvolvimento de dano estrutural articular. O metotrexato controla doença articular e cutânea avançada. Sulfassalazina, leflunomida e ciclosporina também são eficazes. O tratamento com agentes antifator de necrose tumoral-α (anti-TNF-α) (etanercept, infliximab) pode ser bastante eficaz.

Metotrexato. O metotrexato é um agente de segunda linha eficaz para artrite psoriática. Ele frequentemente é usado como DMARD (medicamento antirreumático modificador de doença) primário na PsA, por sua eficácia tanto em tratar a doença cutânea quanto o comprometimento articular em pacientes com psoríase. O metotrexato não é caro. A dor e a função articular melhoram enormemente 2 a 6 semanas após o início do tratamento com 5 mg a cada 12 horas em três doses consecutivas semanalmente. Doses menores podem não ser eficazes. O metotrexato também pode ser administrado como dose única ou em duas doses separadas por 12 horas. A dose é aumentada para 25 a 30 mg por semana, até obtenção do controle, e então diminuída para uma dose de manutenção entre 5 e 15 mg/semana.

O risco de toxicidade hepática em pacientes que fazem tratamento em longo prazo com metotrexato em baixas doses para artrite psoriática é considerável, e este risco aumenta juntamente com a dose acumulada e com o consumo excessivo de álcool. Devem-se realizar biopsias hepáticas periodicamente para monitorar toxicidade hepática (ver a seção sobre tratamento com metotrexato neste capítulo).

Etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), Infliximab (Remicade®). Estes agentes antifator de necrose tumoral (anti-TNF) ligam-se e inibem a atividade do TNF. São altamente eficazes para artrite psoriática. Seu custo é muito alto. As orientações para seu uso são discutidas no tema Tratamento da Psoríase. Estes agentes frequentemente são combinados com DMARDs, especialmente o metotrexato.

A hidroxicloroquina não é apropriadamente eficaz para o tratamento da artrite psoriática. Costicosteroides sistêmicos normalmente são evitados pelo risco de rebote da doença de pele na retirada.

A ciclosporina em doses de 1,5 a 5,0 mg/kg promove um alívio considerável das artralgias e uma melhora da função articular. Embora possam ocorrer recidivas leves a moderadas, não se observa fenômeno de rebote após a descontinuação do tratamento. Seu uso é limitado por sua toxicidade renal.

Tratamento da psoríase

Estão disponíveis muitos agentes tópicos e sistêmicos. Nenhuma das medicações tópicas é previsivelmente eficaz. Todas requerem tratamento prolongado e o alívio é em geral temporário. A adesão torna-se um problema. Os pacientes ficam desestimulados com o tratamento tópico caro e moderadamente eficaz que dura semanas ou meses. A doença limitada pode ser conduzida com tratamento tópico (Tabela 8-5). Uma infiltração intralesional de corticoide pode curar uma pequena placa e mantê-la em remissão por meses. Este é o tratamento ideal para pacientes com pequenas e poucas placas. Pomadas e cremes de corticosteroides tópicos, calcipotriol (Daivonex®), tazaroteno (Tazorac®), antralina, e coaltar são os pilares do tratamento tópico. Estes agentes podem ser utilizados com ou sem exposição ultravioleta. Podem-se desenhar programas especiais para pacientes que não tenham acesso à exposição luminosa terapêutica e para pacientes com doença limitada. Sem luz, o coaltar é moderadamente eficaz, porém o uso persistente de calcipotriol, tazaroteno ou antralina pode melhorar a doença e oferecer ao paciente razoáveis períodos de remissão. Os corticoides tópicos agem depressa, mas dificilmente alcançam a cura completa das lesões. Os períodos de remissão são curtos, e os cremes tornam-se menos eficazes com o passar do tempo.

Os pacientes com psoríase cobrindo mais de 20% do corpo necessitam de programas especiais de tratamento (Tabela 8-6).

DETERMINANDO O GRAU DE INFLAMAÇÃO. A forma mais comum de psoríase é a doença crônica em placas localizada envolvendo a pele e o couro cabeludo. Antes de começar o tratamento, deve-se determinar se a placa está ou não inflamada (Fig. 8-26). Placas vermelhas e escoriadas podem ser irritadas por calcipotriol, coaltar e antralina. A irritação pode induzir atividade subsequente. Esta inflamação deve ser suprimida com corticosteroides tópicos e/ou antibióticos antes de serem iniciados outros tratamentos.

DETERMINANDO O FIM DO TRATAMENTO. A placa encontra-se efetivamente tratada quando a indução desapareceu. Quando a placa desaparece, é comum encontrar eritema residual, hipopigmentação ou hiperpigmentação acastanhada; os pacientes frequentemente confundem essa coloração residual com doença e continuam o tratamento. No momento em que a placa não for mais percebida ao se passar o dedo sobre o local da lesão, o tratamento deve ser descontinuado.

CONTROLE DO ESTRESSE. Um estudo demonstrou uma correlação positiva entre a gravidade dos sintomas da psoríase e estresse psicológico. Técnicas de redução do estresse podem ser adequadas para certos pacientes.

DURAÇÃO DA REMISSÃO. Entre os agentes de monoterapia tópica, a antralina e o tazaroteno induzem períodos de remissão mais longos do que o calcipotriol e os corticosteroides; entre os agentes sistêmicos, ocorrem remissões mais longas usando-se acitretina do que metotrexato ou ciclosporina, mas quando comparados com a taxa de remissão dos tratamentos fototerapêuticos, as taxas de remissão são bem menores (Tabelas 8-5 e 8-6). O tradicional método de Goeckerman é mais provável de induzir remissões prolongadas do que a fototerapia com UVB simples, o Goeckerman "feito em casa" com *liquor carbonis detergens* (LCD) ou helioterapia. A fototerapia com PUVA também é capaz de induzir remissões prolongadas.

Alguns tratamentos são mais adequados para melhora mais rápida; outros são mais bem indicados para tratamentos de manutenção. A conduta ideal envolve o uso sequencial de agentes terapêuticos em três passos, a saber, a fase de clareamento, a fase de transição, e a fase de manutenção.

Tabela 8-5 Opções Terapêuticas para Pessoas com Psoríase em Menos de 20% do Corpo

Tratamento	Vantagens	Desvantagens	Comentários
Corticoide tópico	Resposta rápida, controla inflamação e prurido, melhor para áreas intertriginosas e face, conveniente, prático	Alívio temporário (ocorre tolerância), perde a eficácia e ocorrem telangiectasias e atrofia com o uso contínuo, remissões curtas, muito alto custo	Os melhores resultados ocorrem com sistema de pulsos (2 semanas de medicação e 1 semana de hidratação). Oclusão com plástico é muito eficaz, porém não pode ser utilizada em área de dobras.
Calcipotriol (Daivonex*)	Bem tolerado, alcança longos períodos de remissão	Sensação de queimação, irritação da pele, alto custo	Melhor para psoríase em placas moderada; a combinação com betametasona é mais eficaz (hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona)
Tazaroteno (Tazorac*)	Eficaz, alcança longos períodos de remissão	Irritante, alto custo	Corticosteroides tópicos controlam a irritação e melhoram a eficácia
Antralina	Programas de contato curto convenientes, remissão prolongada, eficaz para couro cabeludo	Coloração marrom-arroxeada, irritação, necessita aplicação cuidadosa (apenas na placa)	Usada em placas crônicas, não inflamadas; melhor resultado quando usada associado à UVB
Coaltar	Novas preparações são mais agradáveis	Apenas moderadamente eficaz em alguns pacientes	Mais eficaz quando combinado com UVB
UVB e emolientes ou coaltar	O plano de saúde cobre parcial ou completamente o tratamento, eficazes em 70% dos pacientes, não há necessidade de corticosteroide tópico	Caros, exigem deslocamento do indivíduo para o consultório/clínica	Usados apenas em psoríase em placas ou gutata, requerem tempo e deslocamento
Adesivo ou curativo oclusivo	Conveniente, prático	Alto custo, apenas para doença limitada	Pode ser utilizado para oclusão de corticosteroides tópicos.
Corticosteroides intralesionais	Convenientes, efeito rápido, período de remissão prolongado	Apenas para áreas limitadas, pode ocorrer atrofia e telangiectasia do local infiltrado	Ideais para lesões crônicas do couro cabeludo e placas pelo corpo, quando forem pequenas e poucas

Tabela 8-6 Opções Terapêuticas para Pessoas com Psoríase em Mais de 20% do Corpo

Tratamento	Vantagens	Desvantagens
UVB e UVB de banda estreita	Eficazes e seguras	Exigem muitas visitas ao consultório/clínica.
PUVA	Permite acompanhamento ambulatorial; eficaz	São necessários muitos tratamentos; muitas visitas ao consultório/clínica, carcinogênico.
Metotrexato	"Padrão-ouro" em eficácia; auxilia na artrite	Hepatotoxicidade, necessita biopsia hepática periodicamente
Acitretina (Soriantane*)	Eficaz para psoríase pustulosa palmoplantar, eritodérmica, e variantes pustulosas de psoríase; rápido, eficaz; auxilia na artrite	Teratogênico, muitos efeitos adversos incômodos
Ciclosporina	Rápida, eficaz, auxilia na artrite	Nefrotóxica, imunossupressora, alto custo
Agentes biológicos: adalimumab (Humira*), etanercept (Enbrel*), infliximab (Remicade*); muitos outros em desenvolvimento	Sem efeitos adversos multissistêmicos; muito eficazes; potencial de interação com outras drogas é muito baixo	Muito alto custo; sem experiência de longo prazo, administrados por injeção ou por via intravenosa.



Figura 8-26 Psoríase eritrodérmica. Esta forma de psoríase altamente inflamatória responde bem à acitretina como monoterapia.

Tratamento tópico

CALCIPOTRIOL (DAIVONEX®)

O calcipotriol (Daivonex®) a 0,005% é um análogo da vitamina D_3 que inibe a proliferação de células epidérmicas e melhora a diferenciação celular. Ele é eficaz, seguro e bem tolerado para tratamento da psoríase em curto e longo prazo. Doses maiores que 100 g/semana devem ser evitadas. A pomada de Daivonex® foi suspensa. O Daivonex® creme e a solução capilar continuarão a ser comercializados. O calcipotriol é mais eficaz que a pomada de corticosteroide do grupo II fluocinonida a 0,05% e que a antralina. Não ocorre taquifilaxia (tolerância) com o calcipotriol. A solução de calcipotriol é indicada para psoríase do couro cabeludo. Não é tão eficaz quanto o valerato de betametasona, mas também não apresenta os efeitos colaterais do corticoide, como atrofia. Tem seu valor nos programas de tratamento de longo prazo para couro cabeludo.

O calcipotriol não é tão eficaz quanto um corticosteroide do grupo I, mas regimes utilizando um corticosteroide do grupo I e o calcipotriol mostram-se superiores a ambos os agentes separadamente. A maioria dos pacientes atualmente usa o seguinte esquema: o calcipotriol é aplicado pela manhã e um corticosteroide do grupo I é aplicado à noite por 2 semanas. Começa então um regime de manutenção em que o corticosteroide do grupo I é usado duas vezes por dia nos fins de semana e o calcipotriol duas vezes por dia de segunda a sexta. A aplicação por 6 a 8 semanas leva a uma melhora de 60% a 70% da psoríase em placas. A remissão é mantida com o uso por longos períodos deste esquema. A aplicação de calcipotriol duas vezes por dia é muito mais eficaz do que uma vez só. O tratamento com calcipotriol pode produzir uma leve dermatite de contato no local da aplicação. A face e as áreas intertriginosas são mais suscetíveis a este efeito.

O calcipotriol não é muito eficaz em melhorar a resposta à UVB ou à UVB *narrowband* (banda estreita). A UVB não inativa o calcipotriol. Foi descrita hipercalcemia quando uma quantidade excessiva de calcipotriol foi aplicada sobre grandes áreas de superfície corporal. Os parâmetros do metabolismo do cálcio não se alteram quando se usam menos de 100 g por semana de calcipotriol.

CALCITRIOL (VECTICAL®)

Esta nova formulação em pomada é outro análogo da vitamina D_3. Tem propriedades similares às do Daivonex® e pode ser utilizado da mesma maneira. Seu limite é 200g/semana e é uma medicação com categoria de gravidez C. Usar com cautela em pacientes que consomem drogas que classicamente aumentam o cálcio sérico, como diuréticos tiazídicos. Deve-se também ter cautela em pacientes recebendo suplementos de cálcio ou altas doses de vitamina D.

Hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona. A pomada contendo os agentes calcipotriol 50 mcg/g mais betametasona 0,5 mg/g (Dovobet®, Daivobet®, Taclonex®) combina um análogo da vitamina D e um corticosteroide. É aplicada uma vez ao dia e é indicada para tratamento tópico da psoríase em adultos maiores de 18 anos. A pomada pode ser utilizada agudamente por 4-8 semanas até controlar a psoríase. Após, a pomada pode ser mantida com uma aplicação diária conforme necessário.

A dose máxima semanal não deve exceder 100 g. Não se recomenda o tratamento em mais de 30% da superfície corporal. A pomada de Taclonex® não deve ser aplicada na face, axila e virilha. Alguns pacientes não respondem ao tratamento. É bem tolerada em uso contínuo como necessário por até 52 semanas. É bastante cara.

RETINOIDES

Tazaroteno (0,05%, 0,1%) está disponível como gel e creme. A maioria dos pacientes apresenta irritação. A formulação mais potente é mais eficaz, mas também tem maior potencial irritativo.

Os corticoides tópicos podem controlar a irritação e aumentar a eficácia. Corticoides tópicos dos grupos I, II e IV são todos eficazes quando usados em combinação com o tazaroteno. O retinoide pode prevenir a atrofia do corticoide. O tratamento consiste na aplicação de tazaroteno uma vez ao dia e um corticosteroide cerca de 12 horas depois.

A remissão da psoríase foi mantida por no mínimo 5 meses com um esquema de tazaroteno em gel a 0,1% aplicado às segundas, quartas e sextas e pomada de clobetasol às terças e quintas.

Alguns clínicos acreditam que o tratamento de curto contato é eficaz. O tazaroteno é aplicado por 5 minutos e então enxaguado. Este esquema mantém a eficácia e minimiza a irritação.

Os pacientes tratados com UVB e tazaroteno responderam de maneira mais favorável do que os pacientes tratados apenas com UVB. O tazaroteno afina o estrato córneo da epiderme e permite que a queimadura ocorra mais facilmente. Caso o tazaroteno seja adicionado ao esquema de fototerapia, a dosagem do UVB deve ser reduzida para pelo menos um terço. O tazaroteno permanece estável quando usado conjuntamente com fototerapia UVA e UVB.

ESTEROIDES TÓPICOS

Os esteroides tópicos (Cap. 2) oferecem alívio rápido, porém temporário. Eles são especialmente úteis para reduzir a inflamação e controlar o prurido. Inicialmente, quando o paciente começa o tratamento com esteroides tópicos, os resultados são gratificantes. Entretanto, ocorre taquifilaxia, ou tolerância, e a medicação torna-se menos eficaz com o uso contínuo. Os pacientes se lembram da resposta inicial e continuam a passar os corticosteroides tópicos esperando o mesmo resultado. O uso em longo prazo dos esteroides tópicos resulta em atrofia e telangiectasia. Esteroides tópicos são úteis no tratamento de placas inflamadas e intertriginosas.

Para melhores resultados, são necessárias de uma a quatro aplicações diárias de um esteroide tópico do grupo I ao V. Oclusão com plástico dos esteroides tópicos é muito mais eficaz do que a aplicação simples. Pomada de dipropionato de betametasona e clobetasol são extremamente potentes, e, portanto, não se usa oclusão para estes dois agentes. Os esteroides tópicos do grupo V aplicados uma a duas vezes por dia podem ser usados nas áreas intertriginosas e na face. Algumas placas desaparecem, mas a maioria fica apenas parcialmente reduzida com a aplicação contínua. Não se deve encorajar a aplicação contínua por mais de 3 semanas. As remissões em geral são curtas e as placas retornam tão logo o tratamento seja descontinuado. Cremes de esteroides tópicos aplicados sob oclusão promovem uma melhora rápida, mas a remissão não é mais longa.

O aparecimento rápido de atrofia e telangiectasia ocorre quando se usa um esteroide tópico do grupo I sob oclusão. As soluções de esteroide tópico são úteis para psoríase do couro cabeludo. Infiltração intralesional de pequenas placas com triancilonola acetonida (Kenalog® 5 a 10 mg/ml) leva a uma melhora da lesão e à remissão prolongada quase que invariavelmente. Pode ocorrer atrofia na concentração de 10 mg/ml.

A espuma de valerato de betametasona (Luxiq®) e a espuma de proprionato de clobetasol (Olux®, Olux-E®) estão disponíveis em embalagens de 50 g e de 100 g. O Luxiq® também está disponível em embalagens de 150 g. A espuma se torna líquida em contato com a pele. O clobetasol também está disponível em *spray* (Clobex®). Essas formulações são muito eficazes e preferíveis aos cremes, pomadas e soluções para tratamento de psoríase do couro cabeludo e lesões em placas do tronco e extremidades por muitos pacientes. Alguns pacientes referem pinicação transitória. As formulações de espumas hemolientes são muito bem toleradas. Podem-se aplicar hidratantes logo após a aplicação da espuma.

ESTEROIDES INTRALESIONAIS

Pacientes com psoríase crônica com poucas e pequenas placas no couro cabeludo ou no corpo podem ser tratados de maneira eficaz com uma única infiltração intralesional de triancinolona acetonida (Kenalog® 5 a 10 mg/ml). A solução de 10 mg/ml pode ser diluída com soro fisiológico. A maioria das placas infiltradas clareia completamente e permanece em remissão por meses. No local da injeção, podem aparecer atrofia e telangiectasias. Evitar a face e áreas intertriginosas.

ANTRALINA

A antralina é usada apenas para psoríase crônica em placas. A antralina foi usada em hospitais por anos, de maneira eficaz, para tratamento da psoríase. Os pontos negativos são a sujeira causada pela aplicação, os longos períodos de tratamento, e a pigmentação. A aderência máxima do paciente pode ser conseguida com preparações comerciais já disponíveis e com novos esquemas de curtos períodos de tratamento. Existem diferentes esquemas eficazes de tratamento. A psoríase melhora mais rapidamente quando a radiação UVB é usada em conjunto com a antralina.

PREPARAÇÕES E USO. A antralina está disponível comercialmente em concentrações de 0,1%, 0,25%, 0,5% e 1,0% (3% fora dos Estados Unidos). Os pacientes devem ser orientados quanto à possibilidade de irritação e pigmentação. O Psoriatec® é uma formulação em creme de antralina a 1% desenvolvida para reduzir o risco de pigmentação e irritação.

As mãos devem ser cuidadosamente lavadas após a aplicação, com o cuidado de evitar contato com os olhos. Também se deve ter cuidado para proteger a pele normal, e a antralina não deve ser aplicada na face ou em áreas intertriginosas. A pomada é removida pelo enxágue com sabão. Aplicam-se então lubrificantes para evitar ressecamento e eliminar os traços restantes da antralina. Se a irritação persistir, a antralina deve ser interrompida, e os pacientes devem ser tratados com esteroides tópicos do grupo II ao V até que seja observada uma melhora.

A coloração da pele cede em questão de semanas, mas a coloração arroxeada das roupas é permanente (Fig. 8-27). A antralina também é usada para psoríase de couro cabeludo. A trietanolamina, aplicada quando a antralina é retirada, evita a coloração da pele e diminui a irritação. Detergentes com hipoclorito foram usados com sucesso para remover a coloração da antralina dos objetos, e um sabão levemente ácido remove a coloração da pele.

Terapia de curto contato. Aplique a mediação e enxágue após 20 minutos. O tempo de contato pode se estender até 1 hora. Períodos maiores se tornam inconvenientes e provavelmente não aumentam a eficácia. O objetivo é manter um esquema diário usando a mais alta concentração de antralina possível que possa ser tolerada sem induzir inflamação.



Figura 8-27 Placas de psoríase em tratamento com antralina. Como em todas as formas de tratamento, as lesões apresentam inicialmente clareamento central.

LUZ ULTRAVIOLETA B

Os tratamentos tópicos mais eficazes combinam o uso da luz ultravioleta com agentes lubrificantes, coaltar, ou tazaroteno. A adição do tazaroteno a um esquema de fototerapia com UVB resulta em regressão mais rápida e mais eficaz. Vários estudos demonstraram que a duração da remissão é mais curta quando a UVB é associada a corticosteroides tópicos. Quando o tratamento com UVB é usado em associação de antralina de curto contato, os estudos mostraram um pequeno benefício adicional da combinação sobre a UVB isoladamente, sendo que os pacientes consideraram o uso da antralina desagradável. Quando o calcipotriol é associado à UVB, a associação é ligeiramente mais eficaz quando comparada à UVB isoladamente.

Pode-se obter luz ultravioleta intensa o suficiente para ser eficaz da luz solar natural ou de cabines disponíveis comercialmente. Algumas vezes, luz ultravioleta A de onda longa (UVA) de cabines de bronzeamento e lâmpadas únicas de bronzeamento podem ser eficazes. A maioria dos dermatologistas possui unidade de fototerapia; muitos pacientes são mais bem tratados nestas condições. Existe uma correlação positiva considerável entre a resposta dos pacientes ao banho de luz natural e as suas respostas à fototerapia com luz ultravioleta de ondas curtas (UVB). Os pacientes que não respondem à luz solar têm 70% de chance de não responder ao tratamento com UVB; os respondedores à luz solar têm 80% de chance de que o tratamento seja bem-sucedido.

Coaltar e luz. Esse esquema combina aplicação diária de coaltar com exposição à UVB; é seguro e altamente eficaz, e provavelmente leva a remissões prolongadas. Um concentrado de coaltar chamado Balnetar® pode ser adicionado à água do banho como substituto das pomadas e loções de coaltar. Imersões com solução de coaltar são úteis para a psoríase das palmas e plantas. Os pés devem ser embebidos durante 1 hora por dia em uma bacia de água morna e uma ou duas cápsulas de Balnetar®.

LUZ ULTRAVIOLETA B E EMOLIENTES. O coaltar aumenta a eficácia da luz ultravioleta, porém estudos sugerem que a aplicação de emolientes antes da exposição à UVB alcança resultados semelhantes àqueles conseguidos com coaltar e UVB. A conduta ideal em longo prazo é alcançada quando se continua a fototerapia com UVB após a melhora inicial das lesões (média: seis tratamentos por mês). O tratamento com UVB e agentes emolientes é tão eficaz quanto UVB e corticoides tópicos; portanto, os custos do corticoide tópico podem ser evitados durante a fototerapia. Se não forem removidas antes da fototerapia, as preparações contendo coaltar ou camadas espessas de petrolato ou emolientes podem bloquear o UVB.

LUZ ULTRAVIOLETA B E AGENTES SISTÊMICOS. A combinação de fototerapia com UVB e agentes sistêmicos pode ser bastante eficaz. Associar metotrexato e UVB consegue melhorar casos extensos de psoríase. Pacientes com psoríase extensa foram tratados com um curso de 3 semanas de metotrexato seguido pela combinação de tratamento com UVB e metotrexato. Quando as lesões melhoraram, evoluindo para o acometimento de menos de 5% da superfície corporal, o metotrexato foi suspenso, e usou-se UVB isoladamente para tratamento de manutenção. Este protocolo conseguiu melhorar a doença em todos os pacientes, em cerca de 7 semanas. O tratamento combinado de metotrexato e UVB permite uma melhora da psoríase com doses relativamente baixas de UVB e metotrexato e, portanto, pode reduzir o efeito tóxico cumulativo de ambos os agentes. De maneira semelhante, a combinação de acitretina e UVB resulta em melhora mais rápida e mais eficaz do que a monoterapia com ambos os agentes isolados.

LUZ ULTRAVIOLETA B DE BANDA ESTREITA (NB-UVB). O espectro de luz UV mais eficaz para o tratamento da psoríase fica em uma faixa estreita (aproximadamente 311 nm). O tratamento com essas lâmpadas de faixa estreita é superior ao da faixa ampla de UVB. Quando comparado ao UVB-NB, o PUVA alcança melhora em mais pacientes, com menos sessões de tratamento e com períodos de remissão mais prolongados.

FOTOQUIMIOTERAPIA

O tratamento conhecido como PUVA é assim chamado pelo uso de uma classe de drogas chamada psoralenos (P), associado à exposição aos raios de luz ultravioleta de ondas longas (UVA). As cápsulas de Oxsoralen-Ultra® são uma formulação encapsulada líquida de metoxissaleno (disponível em cápsulas de 10 mg). Os pacientes ingerem uma dose predeterminada de metoxissaleno cerca de 2 horas antes da exposição a uma dose de radiação UVA cuidadosamente medida em uma cabine específica. A principal vantagem do PUVA é o fato de controlar psoríase grave com relativamente poucos tratamentos de manutenção, e poder ser realizada em pacientes ambulatoriais. A luz não atravessa os cabelos; a psoríase de couro cabeludo deve ser abordada com tratamentos clássicos.

Indicações. O PUVA é um método eficaz de controle, e não de cura, da psoríase. Os pacientes devem ser selecionados apenas por médicos com experiência no tratamento de todas as formas de psoríase. O PUVA é indicado para o controle sintomático da psoríase em placas grave, recalcitrante, incapacitante, que não responde adequadamente aos outros tipos de tratamento. Psoríase eritrodérmica e pustular são mais bem abordadas comacitretina. Psoríase pustulosa palmoplantar responde melhor a PUVA-acitretina (Re-PUVA). Devido à preocupação acerca da toxicidade em longo prazo, o PUVA é mais bem indicado para psoríase grave em pacientes acima de 50 anos. A American Academy of Pediatrics não aprova o uso da fototerapia PUVA em crianças.

A artropatia psoriática do tipo não espondilite pode responder ao PUVA com melhora do eritema, da sensibilidade e da inflamação das articulações periféricas.

Esquema de tratamento. O esquema de tratamento divide-se em duas fases: a fase de clareamento, na qual se administra tratamento continuamente até ocorrer uma melhora; seguida da fase de manutenção, na qual o tratamento é administrado com menor frequência, porém em número suficiente para prevenir a recorrência da doença.

Resposta ao tratamento. Após a fase de clareamento inicial, os pacientes necessitam de cerca de 30 tratamentos por ano durante os primeiros 18 meses. A maioria dos pacientes que se

encontram livres de doença após os primeiros 2 a 3 meses de tratamento de manutenção permanecerá assim nos próximos 6 a 12 meses. O controle da doença tem duração maior após PUVA do que UVB. O uso contínuo de PUVA após a fase de clareamento inicial permite um controle da doença adequado por períodos prolongados. A taxa de recorrência é mais alta em pacientes que não fazem o tratamento de manutenção; entretanto, a manutenção por longos períodos resulta em doses cumulativas maiores.

PUVA ASSOCIADO A OUTRAS MODALIDADES. Associar PUVA a outras modalidades (UVB, calcipotriol, tazaroteno, acitretina, metotrexato) reduz o número de sessões de fototerapia necessárias para manutenção da remissão, resulta em menos efeitos adversos do tratamento, aumenta a eficácia e reduz os custos.

PUVA mais acitretina. O tratamento combinado da psoríase com acitretina e fototerapia (psoraleno-ultravioleta A [PUVA] ou ultravioleta B [UVB]) fornece múltiplas vantagens sobre o uso de cada tratamento isoladamente.

EFEITOS ADVERSOS EM LONGO PRAZO. A maioria dos efeitos adversos da PUVA é dose-dependente. O objetivo deve ser controlar a doença usando a menor dose necessária de tratamento com PUVA. Isto inclui o uso de dosagens apropriadas, uso de terapias combinadas e evitar ao máximo o uso prolongado de terapia de manutenção.

Tumores cutâneos. O PUVA promove o envelhecimento cutâneo, queratoses actínicas e carcinoma espinocelular (CEC), principalmente em pacientes previamente tratados com arsênico ou radiação ionizante e em pacientes com história de câncer de pele. O risco de CEC cutâneo com PUVA é dose-relacionado. Existe um forte aumento, dose-dependente, do risco de tumores genitais associado à exposição a PUVA e UVB. Os homens devem usar proteção genital quando expostos ao UVA e a outras formas de radiação ultravioleta para fins terapêuticos, recreativos ou estéticos.

O risco de melanoma maligno aumenta cerca de 15 anos após a primeira sessão de tratamento com PUVA, especialmente entre os pacientes que receberam 250 ou mais tratamentos (Tabela 8-7).

Tabela 8-7 Risco de Câncer Relacionado ao PUVA

Melanoma maligno	Carcinoma de células escamosas	Carcinoma basocelular
15 anos após a primeira sessão de PUVA, maior risco em pacientes com mais de 250 sessões	Aumento do risco persistente, dose-dependente	Sem aumento do risco até uma década após o início do tratamento
Pequeno número de pacientes	Aumento de 11 vezes nos pacientes tratados com mais de 260 sessões de PUVA.	

De Morison W *et al: Arch Dermatol* 134(5):595, 1998.
PMID: 9606329

Lentigos. Os lentigos desenvolvem-se em muitos pacientes após o tratamento prolongado com PUVA. Essas pequenas máculas hipercrômicas ocorrem em locais expostos ao PUVA.

Catarata. Existe certa preocupação quanto ao fato de o tratamento com PUVA facilitar o aparecimento de catarata, porém a incidência parece ser muito baixa quando se usa proteção ocular adequada. Durante o primeiro dia de tratamento com PUVA, os pacientes devem usar óculos com bloqueio UVA, plásticos, com cobertura total (incluindo as laterais), desde o momento em que a droga foi ingerida até a hora de dormir, quando estiverem em ambiente externo. Quando em área interna ou durante a penumbra, usar óculos com cobertura total ou claros com bloqueio UVA. A partir do segundo dia, tanto os óculos com cobertura total quantos os óculos claros com cobertura UVA devem ser utilizados durante todo o dia.

EFEITOS EM CURTO PRAZO. Os efeitos em curto prazo incluem bronzeamento escuro, prurido, náusea e queimadura solar grave.

Náusea. A náusea é o efeito colateral mais comum. Ela se desenvolve logo após a ingestão do metoxissaleno. Pode ser prevenida dividindo-se o psolareno ao longo de 15 minutos e ingerindo-o com alimentos; 1.500 mg de gengibre ingeridos 20 minutos antes da ingestão do psoraleno também podem evitar a náusea. Os tratamentos com PUVA administrados no final do dia têm menos chance de causar náusea do que os administrados pela manhã.

Fototoxicidade. Evitar exposição solar nos dias de tratamento para prevenir queimaduras. A queimadura do PUVA começa 24 horas após a exposição, e o pico, em 48 horas. O PUVA não é administrado em 2 dias seguidos, pois o paciente pode não estar ciente de que uma queimadura ainda irá ocorrer a partir do primeiro dia de tratamento.

FITAS OU CURATIVOS OCLUSIVOS

Um estudo demonstrou que curativos oclusivos adesivos aplicados e trocados a cada semana foram terapeuticamente superiores a um corticosteroide do grupo V e comparáveis ao tratamento com UVB. A melhora completa ocorreu em 47% dos casos em média em 5 semanas; outros 41% apresentaram melhora parcial. Adesivo à prova d'água com baixa permeabilidade de vapor úmido aplicado continuamente por 1 semana mostrou resultados semelhantes. Foram necessárias duas ou mais aplicações. Este tratamento pode ser adequado para psoríase crônica em placas localizadas. Actiderm® e DuoDERM® são curativos autoadesivos que são aplicados isoladamente ou sobre corticosteroides tópicos e trocados a cada 1 a 7 dias.

TRATAMENTO DO COURO CABELUDO

O couro cabeludo é difícil de tratar, pois o cabelo interfere com a aplicação das medicações e protege a pele da radiação ultravioleta. Sintomas como prurido e sensibilidade são altamente variáveis. O objetivo é promover alívio sintomático e estético. Tentar manter o cabelo constantemente limpo é impraticável e desnecessário.

REMOÇÃO DE ESCAMAS. Primeiramente, as escamas devem ser removidas para facilitar a penetração da medicação. Escamas superficiais podem ser removidas com xampus que contenham coaltar e ácido salicílico (p. ex., T/Gel®). As escamas mais espessas são removidas aplicando-se P & S de Backer® ou LCD a 10% em óleo Nívea® no couro cabeludo, enxaguando-se após 6 a 8 horas com líquido detergente de Dawn. O ato de se pentear durante a lavagem ajuda a desprender as escamas.

O líquido P & S de Backer® (fenol, cloreto de sódio e parafina líquida) aplicado no couro cabeludo à noite e enxaguado pela manhã é moderadamente eficaz na redução das escamas. O líquido de Backer® é agradável e bem tolerado por longos períodos.

LCD (10%), um derivado extraído do óleo cru do coaltar, é misturado ao óleo Nívea® apenas pelo farmacêutico. A mistura desagradável é livremente massageada no couro cabeludo ao deitar. Aquecer a mistura antes da aplicação aumenta a penetração nas escamas. Uma touca de banho protege travesseiros e aumenta a penetração do produto. Uma quantidade expressiva de escamas é removida logo nos primeiros dias. Aplicações noturnas são continuadas até o couro cabeludo estar razoavelmente limpo.

ENVOLVIMENTO DO COURO CABELUDO LEVE A MODERADO. Quando usado ao menos em dias alternados, xampus de coaltar (veja no Formulário) podem ser eficazes no controle da descamação moderada. Soluções de corticosteroides têm alto custo, porém algumas gotas podem cobrir extensas áreas. Géis de esteroides (p. ex., gel de fluocinonida, gel de clobetasol, gel de desoximetasona), os quais têm base queratolítica e penetram no cabelo, são eficazes para placas localizadas. Loção Derma-Smoothe/FS® (óleo de amendoim, fluocinolona acetonida a 0,01%) é uma loção de esteroide tópico que pode ser aplicada a todo o couro cabeludo e ocluída com uma touca de banho. O couro cabeludo deve ser umedecido antes da aplicação. O óleo base penetra e desprende as escamas. O tratamento é repetido diariamente à noite por 1 a 3 semanas até que o eritema e o prurido estejam controlados.

A espuma de valerato de betametasona (Luxiq®) e a espuma de clobetasol (Olux®) são disponíveis em frascos de 50 g e de 100 g. O Luxiq® também está disponível em frascos de 150 g. A espuma torna-se um líquido em contato com a pele. A fórmula é eficaz e agradável, e penetra facilmente através dos cabelos. Pode ocorrer comichão temporário durante a aplicação.

Pequenas placas são efetivamente tratadas com injeções de esteroides intralesionais de triancilonona acetnoida (Kenalog® 10 mg/ml). As remissões associadas ao uso de corticoides intralesionais são muito maiores do que as associadas aos esteroides tópicos.

Cetoconazol tópico pode ser útil. Cetoconazol oral (400 mg diários) pode ser eficaz em alguns casos. A possibilidade de toxicidade da droga limita seu uso.

TRATAMENTO DA PSORÍASE DIFUSA E ESPESSA DO COURO CABELUDO. O calcipotriol a 0,005% e o dipropionato de betametasona a 0,064% em suspensão tópica (Taclonex® capilar, Daivobet®, Xamiol®) formam uma suspensão tópica para o tratamento de psoríase moderada a grave do couro cabeludo de adultos. Aplicar a suspensão sobre as áreas afetadas uma vez ao dia por 2 semanas ou até haver melhora. O tratamento deve ser mantido por até 8 semanas. A dose máxima semanal não deve ultrapassar 100 g. Os pacientes devem agitar o frasco antes de utilizar o produto.

As medicações seguintes podem ser utilizadas, e todas usam óleos ou preparações em pomadas visando à penetração nas escamas. São aplicadas ao deitar e enxaguadas pela manhã com detergentes potentes como o líquido detergente de Dawn®. Durante o dia podem-se aplicar soluções de corticosteroides.

Coaltar e óleo. LCD a 10% em óleo Nívea aplicado sobre o couro cabeludo, coberto com touca e enxaguado pela manhã remove as escamas e suprime a inflamação. Esta fórmula deve ser preparada por um farmacêutico especializado.

Antralina. A pomada de antralina aplicada diariamente à noite e removida pela manhã é outro método para o tratamento de psoríase refratária do couro cabeludo. Um método de contato curto semelhante ao previamente descrito para antralina pode ser utilizado. Aplica-se pomada de antralina a 0,5%, lavando-se completamente 10 a 20 minutos após a aplicação. O Drito-Scalp® é embalado em um tubo com um longo aplicador, para que penetre no couro cabeludo.

Tratamento sistêmico

O tratamento tópico tem seus limites. Muitos pacientes não respondem aos programas de tratamento mais vigorosos, ou a doença pode ser tão extensa que o tratamento tópico torna-se inviável.

A psoríase moderada a grave, variavelmente definida como psoríase com envolvimento de 20% ou mais de superfície corporal, ou aquela que não responda aos tratamentos tópicos, pode ser tratada com diversas modalidades terapêuticas, como fototerapia, fotoquimioterapia (PUVA), retinoides, metotrexato, ou agentes biológicos.

Vários agentes sistêmicos estão disponíveis, alguns dos quais têm efeitos colaterais potencialmente graves. O metotrexato é bastante eficaz, relativamente seguro e bem tolerado, embora a necessidade de biopsias hepáticas periódicas desencoraje alguns médicos e pacientes. A fotoquimioterapia (PUVA) é eficaz e relativamente segura. Acitretina é usada para potencializar os efeitos do PUVA e como monoterapia para psoríase em placas, pustular e eritrodérmica. A acitretina tem muitos efeitos colaterais inconvenientes. A Hydrea® não é hepatotóxica, mas raramente é utilizada por ser eficaz em apenas alguns pacientes. A ciclosporina é rapidamente eficaz, mas seu uso prolongado está associado à perda da função renal. Agentes biológicos são seguros e eficazes e estão se tornando rapidamente o tratamento sistêmico preferido para psoríase.

TERAPIA ROTACIONAL

Foi sugerida a abordagem de tratamento rotacional (Fig. 8-28). A rotação dos tratamentos disponíveis para psoríase moderada a grave (UVB e coaltar, PUVA, metotrexato, acitretina, ciclosporina e agentes biológicos) pode minimizar a toxicidade em longo prazo e permitir que tratamentos eficazes sejam mantidos por



Para minimizar os efeitos tóxicos de algumas terapias para a psoríase moderada a grave. Uma sequência razoável deve ser iniciada com fototerapia (PUVA ou ultravioleta B), seguida de metotrexato, então de outra forma de radiação, em seguida outro agente oral. Pacientes que não toleram a terapia radioativa devem receber terapia rotacional com agentes orais.

Figura 8-28

muitos anos. Os pacientes receberiam cada forma de tratamento por 1 a 2 anos e então trocariam para a próxima forma. Realizando a troca de cada uma das medicações nos intervalos recomendados, passam-se cerca de 4 a 5 anos antes que o paciente retorne para o primeiro tratamento, portanto minimizando a toxicidade cumulativa, já que se deixa de usar cada medicamento por muito tempo.

O médico e o paciente devem, em conjunto, tomar a decisão final de qual a melhor abordagem terapêutica com base nas características únicas de cada caso individual.

Uma sequência razoável inicia-se com fototerapia (ultravioleta B de faixa estreita), seguida de um agente biológico. Os pacientes que não responderam ou que não podem ter acesso aos biológicos são então direcionados ao metotrexato.

METOTREXATO (Quadros 8-2 a 8-10)

INDICAÇÕES. O metotrexato (MTX) é utilizado para tratamento da psoríase há mais de 40 anos. É o "padrão-ouro" para o tratamento da psoríase grave e é particularmente eficaz no controle da psoríase pustular generalizada e eritrodérmica. É capaz de induzir remissões na maioria dos pacientes tratados e mantém a remissão por longos períodos com o tratamento contínuo. O MTX também é eficaz para artrite psoriática. É relativamente seguro e bem tolerado embora a necessidade de biopsias desencoraje muitos médicos e pacientes a usá-lo.

MECANISMO DE AÇÃO. O MTX é um antagonista do ácido fólico que inibe a diidrofolato redutase. A síntese de DNA é inibida conforme os níveis de timidina e purina caem após o tratamento com MTX. O MTX suprime a reprodução da célula epidérmica psoriática e tem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. O metotrexato é imunossupressor; seu uso deve ser evitado em pacientes com infecções ativas.

DOSAGEM. O regime oral de dose tripla costumava ser o método mais utilizado. Administrava-se a dose em intervalos de 12 horas durante um período de 36 horas uma vez por semana. Atualmente prefere-se a dose única semanal. Inicia-se com uma dose teste de 2,5 a 5,0 mg, e então obtêm-se hemograma completo e provas de função hepática (PFH) após 1 semana. Se esta dose for bem tolerada, inicia-se com um comprimido de 2,5 mg em intervalos de 12 horas completando três doses. Na próxima semana a dose é aumentada de um a dois comprimidos. Nas semanas seguintes, a dose é aumentada ou diminuída até se encontrar a dose mais eficaz e mais bem tolerada. A maioria dos pacientes é bem controlada e tolera adequadamente uma dose semanal de 15 mg. Uma vez que o grau de regressão das lesões desejado é alcançado, a dose é diminuída em um comprimido por semana ao longo de algumas semanas até chegar a um tratamento de manutenção (*i.e.*, 2,5 a 5,0 mg/semana). O alvo não necessariamente será 100% de regressão das lesões, mas sim alcançar 80% de melhora. Esta abordagem é mais segura e evita o uso de doses maiores e mais tóxicas para obter 100% de melhora.

Deve-se descontinuar a droga por alguns meses para descanso; os meses de verão são os mais adequados, quando a luz solar pode controlar a doença. A retirada gradual do metotrexato parece apresentar menor quantidade de problemas com rebote do que a interrupção súbita do medicamento.

MONITORAMENTO. A toxicidade da medula óssea é o mais grave efeito colateral em curto prazo; hepatotoxicidade é o efeito colateral mais comum com o uso prolongado. O MTX é excretado principalmente pela via renal. Indivíduos mais velhos tendem a apresentar redução da função renal e necessitam de menores doses da droga.

As contagens de plaquetas e leucócitos atingem os menores valores de 7 a 10 dias após o início do tratamento. Uma queda dessas contagens abaixo dos níveis normais necessita de redução ou interrupção do tratamento. As PFH são colhidas 1 semana após a última dose do medicamento. O MTX causa elevações transitórias nas PFH de 1 a 3 dias após sua administração, portanto uma falsa elevação pode ser vista caso o paciente colha os exames precocemente.

EFEITOS COLATERAIS. Os efeitos colaterais em curto prazo incluem náuseas, anorexia, fadiga, estomatite e ulcerações orais, leucopenia leve, trombocitopenia e anemia macrocítica. São efeitos dose-dependentes e rapidamente reversíveis, relacionados à função renal e hematológica. A troca entre a dose tripla, dose semanal oral e dose intramuscular pode aliviar os sintomas. Podem-se desenvolver fibrose hepática e cirrose com tratamento prolongado. Consumo excessivo de álcool, dose diária, doença hepática prévia e acúmulo de MTX predispõem os pacientes a fibrose e cirrose. Homens e mulheres devem descontinuar o MTX por 3 a 4 meses antes de tentar concepção.

SUPLEMENTOS DE ÁCIDO FÓLICO E FOLÍNICO. Os folatos podem reduzir os efeitos adversos e a toxicidade sem alterar a eficácia. Previnem-se náusea, vômito, diarreia, alopecia,

Quadro 8-2 **Recomendações para o Uso do Metotrexato**

- **Indicação:** Psoríase incapacitante, recalcitrante, grave, que não apresenta resposta eficaz a outros tratamentos.
- **Dosagem:** O metotrexato é administrado semanalmente como dose única via oral ou dividido em três doses. A dose pode ser aumentada gradualmente até alcançar a resposta máxima. A dose total não deve ultrapassar 30 mg semanais. A dose deve ser diminuída para a menor dose possível que mantenha o controle adequado da psoríase com tratamento tópico concomitante.
  Recomenda-se uma dose-teste com 2,5 a 5 mg.
- **Duração da Administração**
  O tratamento pode ser continuado pelo tempo que for necessário desde que o monitoramento adequado não mostre sinais de toxicidade da medula óssea.
  Suplementação com ácido fólico 1-5 mg por semana via oral reduz a frequência de efeitos colaterais.
- **Resultados Terapêuticos**
  No único estudo placebo-controlado do metotrexato para psoríase, 36% dos pacientes tratados com 7,5 mg via oral por semana, aumentados conforme necessidade para até 25 mg semanais, alcançaram PASI 75 após 16 semanas.
- **Contraindicações Absolutas**
  Gravidez
  Aleitamento
  Alcoolismo
  Doença hepática por alcoolismo ou outra doença hepática crônica
  Síndromes de imunodeficiência
  Hipoplasia de medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa
  Hipersensibilidade ao metotrexato
- **Contraindicações Relativas**
  Anormalidades da função renal
  Anormalidades da função hepática
  Infecção ativa
  Obesidade
  Diabetes melito
- **Toxicidade**
  Aumento de transaminases hepáticas
  - Pequenas elevações de transaminases são comuns. Se a elevação for maior do que 2x o valor de referência, deve-se monitorar com maior frequência. Se exceder 3x o valor de referência, considerar redução da dose. Caso exceda em 5x o valor de referência, descontinuar o uso.

  Anemia, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia
  Pneumonite intersticial
  Estomatite ulcerativa
  Náuseas, vômitos, diarreia
  Mal-estar ou fadiga
  Febre e calafrios
  Tontura
  Diminuição da resistência a infecções
  Sangramento e ulceração gastrointestinal
  Fotossensibilidade (*radiation recall*)
  Alopecia
- **Interações Medicamentosas**
  Drogas hepatotóxicas como barbitúricos
  A acitretinatem sido usada de modo bem-sucedido associada ao metotrexato apesar do potencial hepatotóxico de ambas as medicações.
  Drogas que interferem com a excreção renal do metotrexato, como sulfametoxazol, AINEs e penicilina
  Antagonistas do ácido fólico como trimetoprim
- **Biopsia Hepática**
  Pacientes com baixo risco – não é necessário realizar de início
  - Primeira biopsia: 3,5 a 4,0 g; biopsias subsequentes a cada 1,5 g

  Pacientes de alto risco, incluindo os que apresentam história de diabetes, obesidade, alteração das transaminases, ingestão excessiva de álcool, doença hepática crônica, história familiar de doença hepática hereditária.
  - Considerar biopsia de início ou aos 6 meses, com biopsias subsequentes a cada 1-1,5 g.



Psoríase em placa extensiva crônica

From Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-2 **Recomendações para o Uso do Metotrexato — cont.**

- **Monitoramento de Início**
  História e exame físico
  Hemograma e contagem de plaquetas
  BUN, creatinina e função hepática
  Biopsia hepática apenas em pacientes com história de doença hepática significativa
  Teste de gravidez e sorologia para HIV em pacientes selecionados
  Considerar PPD
  Considerar radiografia de tórax caso o paciente tiver doença pulmonar
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma e contagem de plaquetas com intervalo variável (inicialmente a cada 2-4 semanas nos primeiros meses e então a cada 1-3 meses, dependendo dos ajustes de dose, sintomas e resultados anteriores)
  Função hepática mensalmente, BUN, creatinina a cada 2-3 meses conforme os ajustes da dose, sintomas, e exames sanguíneos anteriores
  Teste de gravidez caso indicado
  Considerar biopsia hepática em pacientes de alto risco, incluindo história de diabetes, obesidade, anormalidade de transaminases, ingestão excessiva de álcool, doença hepática crônica, história familiar de doença hepática hereditária
  Para aqueles sem fator de risco, considerar biopsia hepática com doses cumulativas de 3,5 a 4 g de metotrexato
  Para pacientes sem fatores de risco, considerar biopsia hepática a cada dose extra de 1,5 g, com base em transaminases, fatores de risco como diabetes e obesidade, ou consulta com hepatologista
  O peptídeo aminoterminal do pró-colágeno III é usado na Europa (mas não está disponível nos Estados Unidos) como teste para fibrose hepática, reduzindo o risco de biopsias frequentes.
- **Gravidez:** Categoria X; homens e mulheres que consideram conceber devem interromper o metotrexato por 3 meses antes de iniciar as tentativas. Se ocorrer uma gravidez antes desse período, considerar aconselhamento genético.
- **Aleitamento:** Mães em uso de metotrexato não devem amamentar.
- **Uso Pediátrico:** O metotrexato é aprovado para o tratamento de artrite reumatoide juvenil. Metotrexato em baixa dose é usado de maneira eficaz e segura em crianças com uma variedade de doenças dermatológicas e reumatológicas.
- **Artrite Psoriásica:** Embora existam apenas dois pequenos estudos controlados avaliando o uso do metotrexato para artrite psoriática, os quais são inadequados para garantir segurança clínica, o metotrexato é frequentemente utilizado como agente de primeira escolha para tratamento de artrite psoriática.

Quadro 8-3 **Contraindicações Relativas para o Uso do Metotrexato**

- Anormalidades da função renal podem implicar redução considerável da dose, já que 85% do metotrexato tem excreção renal.
- Anormalidades significativas da função hepática – devem-se acompanhar as transaminases e qualquer elevação requer monitoramento cuidadoso.
- Hepatite, ativa ou recorrente
- Excesso de consumo atual de álcool – já que não existem dados para confirmar os limites específicos para o consumo de álcool, alguns médicos exigem que os pacientes se afastem completamente da bebida, enquanto outros toleram um consumo diário de álcool. Uma história de alcoolismo é particularmente preocupante se o paciente já possuir lesão hepática no início do tratamento.
- Uso concomitante de drogas hepatotóxicas – avaliar monitoramento mais frequente da função hepática.
- Doenças infecciosas ativas, principalmente doenças crônicas que costumam piorar com os efeitos imunossupressores do metotrexato, como tuberculose ativa não tratada ou síndrome da imunodeficiência adquirida. O metotrexato deve ser suspenso durante infecções ativas.
- Uso concomitante de agentes imunossupressores
- Gravidez deve ser evitada durante o tratamento com metotrexato e após seu término por pelo menos 3 meses no homem ou quatro ciclos ovulatórios na mulher
- Vacinação recente com vírus vivo
- Obesidade – IMC >30 kg/m^2
- Diabetes melito
- Pacientes não confiáveis

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-4 **Fatores de Risco para Toxicidade Hematológica por Metotrexato**

- Insuficiência renal
- Idade avançada
- Ausência de suplementação com ácido fólico
- Uso incorreto da medicação
- Interações medicamentosas
- Hipoalbuminemia
- Excesso de ingestão alcoólica
- Múltiplas medicações concomitantes

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-5 **Indicações para o Uso de Metotrexato para Psoríase**

Psoríase grave que pode ser devastadora física, emocional ou economicamente.

1. Pacientes com psoríase moderada a grave
2. Eritrodermia psoriática
3. Artrite psoriática, moderada a grave
4. Psoríase pustular aguda, tipo von Zumbusch
5. Acometimento de mais de 20% da superfície corporal
6. Psoríase pustular localizada
7. Psoríase que afeta determinadas regiões do corpo de maneira que impeça trabalho e funções normais
8. Ausência de resposta a fototerapia, PUVA e retinoides

De Roenigk H *et al: J Am Acad Dermatol* 1998; 38(3):478.

Quadro 8-6 **Monitoramento de Hepatotoxicidade em Pacientes sem Fatores de Risco para Hepatotoxicidade**

- Sem biopsia hepática de início
- Monitorar a função hepática com testes mensais nos primeiros 6 meses e então a cada 1-3 meses:
  - Para elevações menores que duas vezes o limite superior do valor de referência: repetir em 2-4 semanas.
  - Para elevações maiores que duas vezes porém menores que três vezes o limite superior do valor de referência: monitorar cautelosamente, repetir em 2-4 semanas, e diminuir a dose conforme necessário.
  - Para elevações persistentes em 5/9 níveis de AST em um período de 1 ano ou se existe um declínio no nível de albumina sérico abaixo do valor normal com estado nutricional normal, em um paciente com doença bem controlada, deve-se realizar uma biopsia hepática
- Considerar a biopsia hepática com dose acumulada total de 3,5-4 g
  ou
- Considerar a troca de agente sistêmico ou suspender o tratamento após a dose total cumulativa de 3,5 a 4 g.
  ou
- Considerar dar continuidade ao tratamento seguindo as orientações acima sem biopsia.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-7 **Monitoramento de Hepatotoxicidade em Pacientes com Fatores de Risco para Hepatotoxicidade**

- Considerar o uso de um agente diferente
- Considerar biopsia hepática tardia (após 2-6 meses de tratamento para estabelecer a tolerância e a eficácia da medicação)
- Repetir biopsia hepática após 1-1,5 g de metotrexato

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-8 **Duração do Tratamento com Metotrexato para Alcançar a Dose Cumulativa de 1,5 g**

Dose semanal (mg)	Meses até 1,5 g
7,5	50
15,0	25
22,5	17

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

hepatotoxicidade e supressão da medula óssea que resulta em leucopenia, trombocitopenia ou pancitopenia. Comumente prescreve-se ácido fólico 1 mg diariamente como suplementação de primeira linha a pacientes recebendo metotrexato para tratamento de psoríase. Pode ser dado diariamente, inclusive no dia da administração do metotrexato. O ácido folínico é mais caro. Avaliar o uso do ácido folínico em substituição do ácido fólico, se não houver melhora das anormalidades hepáticas (elevações das PFH) e sintomas da toxicidade do MTX. A dosagem do ácido folínico muito próxima (dentro de 24 horas) da administração de metotrexato pode prejudicar sua eficácia. O ácido folínico

Quadro 8-9 **Medicamentos que Podem Aumentar a Toxicidade do Metotrexato**

Anti-inflamatórios não esteroides	Antibióticos	Outros
Salicilatos	Trimetoprim/ sulfametoxazol	Barbitúricos
Naproxeno	Sulfonamidas	Colchicina
Ibuprofeno	Penicilinas	Dipiridamol
Indometacina	Minociclina	Etanol
Fenilbutazona	Ciprofloxacino	Fenitoína
		Sulfoniureias
		Furosemida
		Diuréticos tiazídicos

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-10 **Fatores de Risco para Hepatotoxicidade por Metotrexato**

- Consumo excessivo de álcool atual ou passado (a toxicidade do metotrexato está associada a história de consumo de álcool durante toda a vida antes do início do tratamento. A quantidade exata de álcool que leva a esse risco é desconhecida e varia de pessoa para pessoa.)
- Análise bioquímica do fígado persistentemente alterada
- História de doença hepática incluindo hepatites B e C crônicas
- História familiar de doença hepática hereditária
- Diabetes melito
- Obesidade
- História de exposição significativa a medicações ou produtos químicos hepatotóxicos
- Ausência de suplementação com folato
- Hiperlipidemia

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

(Leucovorin®) é prescrito em doses de 5 mg (oral) a cada 12 h × três doses, apenas. A primeira dose é dada 24 horas após a última dose do MTX semanal. Este esquema é repetido semanalmente. *PMID: 16198787*

FIBROSE HEPÁTICA, CIRROSE, E INTERVALO DE BIOPSIA. O metotrexato é hepatotóxico e deve ser evitado, se possível, em pacientes com doença hepática ou naqueles com fatores de risco para doença hepática. Alcoólatras ativos não devem fazer uso do metotrexato. Pacientes obesos ou diabéticos podem ter maior risco de cirrose. Os pacientes recebendo *metotrexato* por período prolongado devem ser acompanhados com biopsias hepáticas.

BIOPSIA HEPÁTICA. As orientações para obtenção de biopsia hepática são listadas nos Quadros 8-2, 8-6 e 8-7.

Os dados sugerem, quando se alcança 1,5 g de dose cumulativa da droga, pode ocorrer cirrose em cerca de 3% dos pacientes. Doses de 4 g ou mais podem levar a incidências tão altas quanto 25%. A cirrose induzida pelo MTX pode ser do tipo "não agressivo".

A conduta em achados de biopsia anormais é encontrada no Quadro 8-11. A cirrose é mais comum em pacientes com psoríase do que naqueles com artrite reumatoide. Portanto, os reumatologistas não necessitam de biopsias hepáticas de rotina.

TOXICIDADE PULMONAR. A lesão pulmonar induzida pelo metotrexato pode ser súbita e grave. O sintoma de apresentação é geralmente o início recente de tosse e encurtamento da respiração. Normalmente é um processo subagudo, no qual os sintomas frequentemente se apresentam várias semanas antes do diagnóstico. Aproximadamente 50% dos casos são diagnosticados dentro de 32 semanas do início do uso do MTX. O paciente que se recupera de uma lesão pulmonar por MTX não deve ser retratado. O reconhecimento precoce e a interrupção do medicamento podem evitar consequências sérias e algumas vezes fatais.

Os preditores mais fortes de lesão pulmonar são idade avançada, diabetes, envolvimento reumatoide pleuropulmonar, uso prévio de drogas antirreumáticas modificadoras de doença e hipoalbuminemia.

MEMÓRIA DA QUEIMADURA SOLAR. Os pacientes em uso de metotrexato com história prévia de queimadura por radiação ou queimadura solar podem experimentar uma piora dos sintomas em áreas que já foram queimadas. Esta reação é diferente da verdadeira fotossensibilidade.

GRAVIDEZ. O metotrexato é teratogênico e não deve ser prescrito para mulheres grávidas. A droga pode alterar a fertilidade em homens temporariamente. Existem relatos de bebês normais nascidos de parceiras de homens em uso do metotrexato na época da concepção. Embora o risco para o feto seja baixo, sugere-se que o metotrexato seja descontinuado alguns meses antes da concepção.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. As interações medicamentosas são mais prováveis de ser um problema em doentes com diminuição da função renal. O principal problema é a neutropenia; pode ocorrer toxicidade crônica de medula óssea. As contagens de células sanguíneas devem ser monitoradas após alterações no tratamento, especialmente em pacientes com diminuição da função renal, como os idosos. Anti-inflamatórios não esteroides podem reduzir o *clearence* renal do metotrexato, resultando em doses tóxicas. O metotrexato pode aumentar os níveis sanguíneos de alguns agentes (p. ex., naproxeno). Os pacientes com artrite psoriática podem ser tratados com segurança com cetoprofeno, fluorobiprofeno e piroxicam. Evitar trimetoprim-sulfametoxazol; ele é frequentemente associado a grave toxicidade pelo metotrexato ao competir com o metotrexato pela secreção tubular renal. O tempo de protrombina plasmático deve ser monitorado em pacientes recebendo anticoagulante tipo warfarina.

Quadro 8-11 **Classificação de Achados na Biopsia Hepática e Conduta**

Grau I: Normal; infiltração gordurosa, leve; variabilidade nuclear, leve; inflamação portal, leve	Continuar o MTX
Grau II: Infiltração gordurosa, moderada a grave; variabilidade nuclear, moderada a grave; expansão do trato portal, inflamação do trato portal e necrose, moderadas a graves	Continuar o MTX
Grau IIIA: Fibrose, leve (fibrose portal aqui indica a formação de septos fibrosos se expandindo, invadindo os lóbulos; leve aumento do trato portal sem ruptura dos seus limites ou formação septal não classifica a biopsia como grau III)	Continuar o MTX. Repetir a biopsia após aproximadamente 6 meses de tratamento com MTX. Considerar prescrição alternativa.
Grau IIIB: Fibrose, moderada a grave	Suspender MTX. Situações excepcionais, entretanto, podem exigir continuação da terapia com metotrexato, com biopsias hepáticas de seguimento
Grau IV: Cirrose (deve apresentar nódulos de regeneração, assim como pontes de tratos portais)	Suspender o MTX. Situações excepcionais, entretanto, podem exigir continuação da terapia com metotrexato, com biopsias hepáticas de seguimento

Adaptado de Roenigk H *et al: J Am Acad Dermatol* 38(3):478, 1998. *PMID: 9520032*

RETINOIDES

ACITRETINA. A acitretina (Soriatane®) é um retinoide oral e um dos mais seguros tratamentos sistêmicos para psoríase. Como monoterapia, a acitretina é mais eficaz no tratamento de psoríase pustular e eritrodérmica. A monoterapia é menos eficaz para psoríase em placas. A acitretina em combinação com PUVA ou UVB é mais eficaz para psoríase em placas do que em monoterapia. A eficácia e os efeitos colaterais variam entre os pacientes. Inicia-se a acitretina com doses baixas (10 a 25 mg/dia) e aumenta-se até encontrar o equilíbrio entre eficácia terapêutica e tolerância dos efeitos colaterais (Quadro 8-12).

Indicações. Psoríase pustular e eritrodérmica são muito respondentes a acitretina (Fig. 8-29). A psoríase em placas é menos respondente à monoterapia; em geral necessitam-se doses mais altas e mais tóxicas para controle adequado. A melhora é gradual, e leva-se mais de 3 meses até alcançar a dose ideal.

Estratégia de tratamento. As respostas tóxicas e terapêuticas a acitretina variam enormemente. Alguns pacientes são muito respondentes aos retinoides. Não se pode recomendar uma dose única "correta". O escalonamento da dose é a melhor estratégia para estabelecer a dosagem. Inicia-se com baixas doses de acitretina (10 a 25 mg/dia) e intensifica-se conforme necessário para aumentar a eficácia enquanto minimizam-se os efeitos colaterais. Iniciar com 25 mg/dia para a maioria dos pacientes. Este esquema permite o aparecimento gradual de "tolerância" aos efeitos adversos e evita o uso de doses maiores que as necessárias.



Figura 8-29 Psoríase eritrodérmica apresenta boa resposta à acitretina.

Acitretina e PUVA e luz ultravioleta B. Comparados com a monoterapia tanto com a acitretina quanto com a luz UV, os regimes de combinação aumentam a eficácia e limitam a frequência, duração e doses cumulativas do tratamento. Doses menores de acitretina são frequentemente eficazes quando usadas em associação da fototerapia. A acitretina pode ser usada regularmente com intervalo de dose entre 10-25 mg/dia. Isto resulta em respostas mais rápidas e mais completas ao PUVA e à UVB. Necessitam-se de doses de ultravioleta significativamente menores quando os retinoides são associados ao esquema de tratamento.

Alterações laboratoriais. O esquema de monitoramento está descrito no Quadro 8-13. Elevações de lipídeos séricos, particularmente triglicerídeos, podem ser prevenidas pela administração concomitante de genfibrozil (Lopid®) ou atorvastatina cálcica (Lipitor®). Pode ocorrer elevação das provas de função hepática.

Efeitos colaterais. A acitretina é teratogênica. Na presença de etanol, a acitretina é esterificada em etretinato. O etretinato persiste no corpo por anos. Portanto a acitretina não deve ser prescrita para mulheres em idade fértil que possam engravidar dentro de 3 anos. Em doses de 50 mg/dia ou mais, os efeitos colaterais mucocutâneos são comuns e incluem queilite, conjuntivite, perda de cabelo, incapacidade de desenvolver lâminas ungueais normais, pele seca e pele "pegajosa". Podem se desenvolver granulomas piogênicos periungueais. Cefaleia é um possível sinal de pseudotumor cerebral. Uso prolongado de altas doses do tratamento pode causar calcificação dos ligamentos e hiperostose esquelética. Geralmente estas são assintomáticas.

ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína é altamente eficaz para psoríase pustular e é benéfica quando combinada com PUVA ou UVB para psoríase em placas.

Quadro 8-12 **Resumo dos Estudos sobre Tratamento da Psoríase com Acitretina**

- A monoterapia com acitretina é muito eficaz para psoríase pustular e eritrodérmica. Preferem-se esquemas combinados com UVB ou PUVA para o tratamento da psoríase em placas; nesses casos, é ainda mais vantajoso começar com doses baixas de acitretina (10-25 mg/dia).
- A dosagem mais eficaz para monoterapia é de 25-30 mg/dia.
- Melhora ocorre gradualmente, necessita de 3-6 meses para alcançar a resposta máxima.
- A taxa de remissão completa é em média <50%.
- Doses maiores (50-75 mg) resultam em melhora mais rápida e possivelmente mais completa, mas estão associadas a aumento significativo dos efeitos colaterais.
- Efeitos colaterais mucocutâneos, hepatotoxicidade e alterações do perfil lipídico são dose-dependentes.
- Pode ocorrer um *flare* inicial envolvendo uma área maior do que a das lesões de psoríase apesar do menor eritema e menor descamação, com duração de 1-2 meses após o início do tratamento.

Quadro 8-13 **Recomendações para a Acitretina**

- **Indicação:** Aprovado pelo FDA para uso em adultos com psoríase grave em placas
- **Dosagem:** 10-50 mg/dia como dose única
  Doses menores (25 mg/dia ou menos) são usadas em geral para minimizar os efeitos colaterais, especialmente em regimes combinados.
  Quando a acitretina é adicionada ao UV, a dose de luz deve ser reduzida em 30%-50%.
- **Resultados em Curto Prazo**
  Taxas de eficácia não estão bem definidas, porém são altas, baseadas em estudos com doses maiores que são mal toleradas.
  As taxas de eficácia são maiores quando usado em combinação com fototerapia.
- **Resultados em Longo Prazo**
  Não descritos
- **Contraindicações**
  A acitretina é um teratógeno potente e deve ser evitado em mulheres em idade fértil.
  Função renal ou hepática gravemente comprometida
  Valores lipídicos sanguíneos cronicamente anormais
- **Toxicidade**
  Queilite
  Alopecia
  Xerose, prurido
  Xeroftalmia, cegueira noturna
  Boca seca
  Paroníquia
  Parestesias
  Cefaleia, pseudotumor cerebral
  Náusea, dor abdominal
  Artralgia
  Mialgia
  Hipertrigliceridemia
  Provas de função hepática anormais



Psoríase eritrodérmica

- **Interações Medicamentosas**
  A ingestão concomitante de acitretina e etanol pode resultar na formação de etretinato.
  A acitretina pode potencializar o efeito hipoglicemiante da glibenclamida.
  Pode interferir com o efeito contraceptivo da minipílula com microdose de progesterona.
  Em pacientes usando metotrexato e etretinato, ocorreu hepatite. Apesar de estar descrito como contraindicação, também foi descrito como sendo de uso seguro.
  Pode reduzir a proteína ligante da fenitoína.
  Acitretina e tetraciclinas podem aumentar a pressão intracraniana. Deve-se evitar essa combinação.
  Administração concomitante de vitamina A e outros retinoides orais com acitretina deve ser evitada.
- **Monitoramento no Início do Tratamento**
  História e exame físico
  Perfil lipídico, leucograma, função hepática, testes de função renal
  Teste de gravidez caso necessário
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Função hepática, perfil lipídico a cada 2 semanas durante as primeiras 8 semanas, e então a cada 6-12 semanas
  Leucograma, função renal a cada 3 meses
  Teste de gravidez caso indicado
- **Gravidez:** Categoria X
- **Aleitamento:** Mulheres em uso de acitretina não devem amamentar.
- **Uso Pediátrico:** A segurança e a eficácia da acitretina em crianças com psoríase não foi estabelecida. O uso de retinoides em altas doses, por longo tempo, foi associado a ossificação dos ligamentos interósseos e dos tendões das extremidades, hiperostose esquelética, diminuição da densidade mineral óssea e fechamento prematuro das epífises.
- **Artrite Psoriática:** Geralmente aceito como ineficaz para artrite psoriática

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

CICLOSPORINA (Quadros 8-14 a 8-17)

A ciclosporina (CS) nas doses de 2,5 a 5,0 mg/kg/dia administradas a pacientes confiáveis e cuidadosamente selecionados que são monitorados frequentemente tanto para alterações clínicas quanto laboratoriais produz resultados rápidos e favoráveis para psoríase grave em placas. A ciclosporina é indicada no tratamento da psoríase em placas grave, recalcitrante, em adultos que sejam imunocompetentes. A microemulsão de ciclosporina (Neoral®) está disponível em cápsulas gelatinosas maleáveis (25 mg, 100 mg) e solução oral (frasco de 50 ml a 100 mg/ml). O Cyclosporine Consensus Conference Report fornece as orientações para o uso desta medicação.

MONITORAMENTO DE INÍCIO. A base para o monitoramento de início é a obtenção de valores basais precisos antes do início do tratamento.

FUNÇÃO RENAL E CREATININA. As alterações renais são funcionais e anatômicas. Elas são causadas por alterações nos padrões do fluxo sanguíneo renal e efeitos citotóxicos nas células renais. Ocorrem alterações anatômicas que incluem fibrose intersticial, atrofia tubular e arteriopatia. Elas ocorrem em todos os pacientes tratados por pelo menos 1 ano. Efeitos mais graves ocorrem nos pacientes que apresentam idade avançada, diminuição da função renal e hipertensão. Em muitos pacientes ocorre algum grau de perda da função renal; que normalmente é leve e reversível.

Usualmente níveis elevados de creatinina são observados nas primeiras 16 semanas de tratamento e que se estabilizam após este período. Sugerem-se aferições quinzenais pelo menos nas primeiras 12 semanas de tratamento. Caso a creatinina sérica aumente em mais de 30% acima no valor inicial, deve-se repetir a aferição em 2 semanas. Caso o segundo valor confirme o aumento, a dose deve ser diminuída em pelo menos 1 mg/kg/dia, e os níveis devem ser reavaliados em 1 mês. Se os níveis tiverem diminuído para menos de 30% acima dos valores iniciais, o tratamento pode ser continuado. Caso os níveis mantenham-se aumentados em mais de 30%, o tratamento deve ser interrompido e não deve ser retomado enquanto não houver retorno dos níveis em 10% do valor inicial. Aferições da taxa de filtração glomerular e do *clearence* de creatinina de rotina não são necessárias. Não se realizam biopsias renais de rotina.

HIPERTENSÃO. Desenvolve-se hipertensão em 8% a 30% dos pacientes. Tratamento anti-hipertensivo pode controlar a elevação da pressão arterial. A melhor resposta é alcançada com antagonistas do canal de cálcio como nifedipina, isradipina ou felodipina. Inibidores da enzima conversora de angiotensina não são eficazes, e betabloqueadores podem ocasionalmente piorar a psoríase.

Quadro 8-14 **Recomendações para o Uso de Ciclosporina**

- **Indicações:** Adultos não imunocomprometidos com psoríase recalcitrante, grave
  - O FDA define grave como psoríase extensa em placas ou devastadora.
  - Recalcitrante é definido pelo FDA como aqueles pacientes que apresentaram falha terapêutica a pelo menos um tratamento sistêmico, ou como pacientes nos quais o tratamento com agentes orais é contraindicado, ou que não pode ser tolerado.
  - Algumas diretrizes sugerem o uso de ciclosporina para psoríase moderada a grave.
  - Observa-se eficácia em psoríase eritrodérmica, psoríase pustular generalizada, e psoríase palmoplantar.
- **Dosagem:** 2,5-5,0 mg/kg/dia em duas doses divididas
  - Deve-se reduzir a dose (0,5-1,0 mg/kg/dia) quando se alcança clareamento das lesões, ou quando observamos hipertensão ou diminuição da função renal.
- **Duração do Tratamento**
  - Melhor usado como tratamento intervencional; pode ser reutilizado em intervalos desde que após um período de descanso.
  - Aprovado nos Estados Unidos para 1 ano de tratamento contínuo; fora dos Estados Unidos: 2 anos de tratamento contínuo.
- **Resultados em Curto Prazo**
  - Na dose de 3 e 5 mg/kg/dia, respectivamente, 36% e 65% conseguiram clareamento total ou quase total após 8 semanas.
  - Efeito dose-dependente; após 8-16 semanas, 50%-70% dos pacientes alcançaram PASI 75.
- **Resultados em Longo Prazo**
  - Não é recomendada por causa da toxicidade
  - Rebote rápido após interrupção abrupta da ciclosporina
- **Contraindicações**
  - Terapia concomitante com PUVA ou UVB, metotrexato ou outros agentes imunossupressores, coaltar, tratamento anterior com PUVA ou radiação
  - Anormalidades da função renal
  - Hipertensão não controlada
  - Malignidade
  - Hipersensibilidade à ciclosporina
  - Evitar vacinas de vírus vivos
  - Cautela com as infecções principais e diabetes mal controlado

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-14 **Recomendações para o Uso de Ciclosporina — cont.**

- **Toxicidade**
  Dano renal
  - Agudo
  - Crônico (ocorre aumento da fibrose glomerular com o aumento da duração do tratamento em doses mais altas)

  Hipertensão
  Malignidades
  - Cutâneas
  - Linfoproliferativas

  Cefaleia, tremores, parestesia
  Hipertricose
  Hiperplasia gengival
  Piora da acne
  Náuseas, vômitos, diarreia
  Mialgias
  Sintomas semelhantes aos da gripe
  Letargia
  Hipertrigliceridemia
  Hipomagnesemia
  Hipercalemia
  Hiperbilirrubinemia
  Risco aumentado de infecção
  Pode aumentar o risco de câncer


Psoríase em placas grave

- **Interações Medicamentosas (Quadro 8-15)**
  Indutores/inibidores do citocromo P450 3A4
  Erva de São João diminui a concentração de ciclosporina.
  Ciclosporina pode reduzir o *clearence* de digoxina, colchicina, prednisolona, estatinas (o que aumenta o risco de rabdomiólise)
  Diuréticos poupadores de potássio causam hipercalemia.
  Diuréticos tiazídicos aumentam a nefrotoxicidade.
  Vacinas não vivas podem ter eficácia reduzida.
  Vacinação com vírus vivo não é indicada.
  Suco de grapefruit
  AINEs


Psoriase pustular generalizada

- **Monitoramento no Início**
  História e exame físico
  Pressão arterial × 2
  BUN e creatinina × 2
  Análise da urina
  Considerar PPD
  Função hepática, hemograma completo, perfil lipídico, magnésio, ácido úrico e potássio;
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Durante os primeiros 3 meses, avaliar a cada 2 semanas; após esse período, avaliar mensalmente: pressão arterial, BUN e creatinina
  Mensalmente: Hemograma completo, função hepática, perfil lipídico, magnésio, ácido úrico e potássio; teste de gravidez, caso indicado
- **Gravidez:** Categoria C; em pacientes transplantadas, foram descritos menor duração da gravidez e baixo peso ao nascer. Não parece ser teratogênica em pacientes transplantadas.
- **Aleitamento:** Mães em tratamento com ciclosporina não devem amamentar.
- **Uso Pediátrico:** Existem pacientes transplantados bem jovens, até mesmo de 1 ano de idade, que foram tratados sem efeitos adversos não convencionais. Embora a segurança e a eficácia da ciclosporina ainda não tenham sido estabelecidas para crianças com psoríase <18 anos, ela pode ser considerada nessa população se a psoríase for grave.
- **Artrite Psoriática:** Existem estudos que mostram eficácia da ciclosporina em artrite psoriática.

A diminuição da função renal e a hipertensão são potencialmente reversíveis com a diminuição da dose ou interrupção da ciclosporina, mas existe um dano renal irreversível em muitos pacientes. Em alguns poucos pacientes, a hipertensão permanece após a interrupção da ciclosporina. Recomenda-se uma diminuição da dosagem de 25% a 50% caso se desenvolva hipertensão.

FUNÇÃO HEPÁTICA. Os níveis séricos de bilirrubina normalmente encontram-se elevados. Elevações isoladas nos níveis de bilirrubina não devem causar alarme. Apenas na presença de outras anormalidades da função hepática consistentes e significativas é que o paciente necessita de encaminhamento para avaliações adicionais. A segurança da ciclosporina em pacientes com hepatite ativa crônica é desconhecida.

OUTRAS SUBSTÂNCIAS. Os níveis de ácido úrico podem aumentar e raramente requerem tratamento. Os níveis séricos de magnésio podem diminuir; caso seus níveis sanguíneos estejam abaixo do valor de referência, indica-se reposição com comprimidos de magnésio. Os níveis de colesterol e triglicerídeos podem aumentar.

OUTROS EFEITOS COLATERAIS. Os efeitos colaterais são dose-dependente. Podem ocorrer fadiga ou mal-estar, náusea, cefaleia e dores em geral. Tremores nas mãos, parestesias, ou sensibilidade ao calor ou ao frio nos dedos das mãos e dos pés tendem a ocorrer em doses mais altas. Esses sintomas tendem a se resolver com a continuidade do tratamento. Pode ocorrer hipertricose. Os pacientes que desenvolvem hiperplasia gengival são enviados para um dentista. Aumento nos níveis de ácido úrico pode desencadear gota. Elevações nos níveis de triglicerídeos (>750 mg/dl) ocorrem em 15% dos pacientes; elevações nos níveis de colesterol (>300 mg/dl) ocorrem em menos de 3%. A maioria das anormalidades laboratoriais é reversível quando a ciclosporina é interrompida.

DOSAGEM. A dose inicial depende do estado clínico. Há duas abordagens para se determinar a dose inicial. A velocidade de melhora e a taxa de sucesso do tratamento são proporcionais à dosagem.

Abordagem em baixa dose. Inicia-se com 2,5 mg/kg/dia, e se aguarda ao menos 1 mês antes de se considerar aumento da dosagem. Esta abordagem com aumentos lentos e graduais da dosagem é adequada para pacientes com psoríase generalizada, estável, ou para pacientes nos quais a gravidade varia entre moderada e grave. O aumento da dosagem é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia a cada 2 semanas, até o máximo de 5,0 mg/kg/dia se necessário. Doses maiores raramente são necessárias.

Abordagem em alta dose. Inicia-se com 5,0 mg/kg/dia quando a necessidade de uma melhora rápida é crítica. São candidatos a esta abordagem os pacientes com surtos graves e inflamatórios, pacientes com casos recalcitrantes que não obtiveram sucesso com outras modalidades terapêuticas, ou pacientes estressados em uma situação de crise. Altas doses em geral são bem toleradas para uso em curto prazo. Assim que houver resposta, a dose é diminuída em 0,5 a 1 mg/kg/dia, mas não mais que uma etapa destas por semana, até que se alcance a menor dose eficaz de manutenção.

Cursos curtos intermitentes. Uma nova estratégia de tratamento com ciclosporina para manejo da psoríase em placa moderada a grave é o tratamento com pulsos curtos intermitentes. Ele é eficaz e bem tolerado e reduz o risco de efeitos adversos. A ciclosporina é inicialmente administrada em uma dose de 2,5 mg/kg/dia dividida em duas doses. Esta dosagem pode ser aumentada em 0,5 a 1,0 mg/kg/dia por semana até o máximo de 5 mg/kg/dia. O tratamento é continuado até que ocorra a regressão da psoríase, defi-

Quadro 8-15 **Medicamentos que Podem Interferir com a Ciclosporina**

Medicamentos que aumentam os níveis de ciclosporina:
- Antifúngicos: cetoconazol, itraconazol, fluconazol, vorinconazol
- Diuréticos: furosemida, tiazídicos, inibidores da anidrase carbônica
- Antagonistas do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil
- Corticosteroides: altas doses de metilprednisolona
- Antieméticos: metoclopramida
- Antibióticos: macrolídeos, fluoroquinolonas
- Antiarrítmicos: amiodarona
- Antimaláricos: hidroxicloroquina, cloroquina
- Drogas anti-HIV: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir
- ISRS: fluoxetina, sertralina

Medicamentos que diminuem os níveis de ciclosporina:
- Antibióticos: nafcillina, rifabutina, rifampicina, rifapentina
- Antiepiléticos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico
- Análogos da somatostatina: octreotide
- Tuberculostáticos: rifampicina
- Retinoides: bexaroteno
- Erva de São João: *Hypericum perforatum*
- Outras: octreotide, ticlopidina, bosentan

Medicações que podem aumentar o risco de nefrotoxicidade:
- AINEs: diclofenaco, naproxeno, sulindac, indometacina
- Antifúngicos: anfotericina B, cetoconazol
- Antibióticos: ciprofloxacino, vancomicina, gentamicina, tobramicina, trimetoprim
- Agentes alquilantes: melfalan
- Outras: antagonistas de receptores de histamina-H_2, tacrolimus

Medicações cujos níveis aumentam quando ingeridas concomitantemente com a ciclosporina
- Bloqueadores do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil
- Drogas para disfunção erétil: sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Estatinas: atorvastatina, lovastatina, sinvastatina
- Benzodiazepínicos: midazolam, triazolam
- Outros: prednisolona, digoxina, colchicina, diclofenaco, bosentan

Em qualquer caso no qual seja necessário administrar alguma outra droga juntamente com a ciclosporina, é altamente recomendável procurar por referências farmacêuticas atualizadas.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

nida como redução de 90% ou mais na área afetada, ou o limite de 12 semanas. A ciclosporina é interrompida bruscamente. Na recorrência, é dado aos pacientes outro curso de ciclosporina, partindo da dose ideal do tratamento anterior. Os cursos curtos intermitentes por mais de 2 anos parecem ser seguros e bem tolerados.

RESPOSTA AO TRATAMENTO. A regressão é normalmente mantida enquanto a dose de manutenção se mantiver constante. Pode ocorrer recidiva durante as tentativas de ajustar a dose de manutenção.

CONTRAINDICAÇÕES. Devem-se evitar vacinas com vírus vivos; outras vacinações podem ser menos eficazes durante o tratamento com ciclosporina. Os pacientes com câncer de colo uterino ou de próstata que foram completamente erradicados podem fazer uso da ciclosporina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Os pacientes em uso de drogas metabolizadas pelo citocromo P450 devem ser alertados para o uso concomitante da ciclosporina, que pode aumentar ou diminuir os níveis da droga tomada em conjunto.

TRATAMENTO COMBINADO. Agentes tópicos (calcipotriol, tazaroteno, corticoides tópicos superpotentes) podem ser utilizados para tratamento de placas resistentes. A medicação tópica também pode ser utilizada para manter a regressão. Esquemas comuns de tratamento incluem a aplicação matinal de um corticosteroide superpotente e uma aplicação noturna ou de tazaroteno ou de calcipotriol em cada nova lesão. Também se podem considerar outros agentes para manter a dose cumulativa de ciclosporina a mais baixa possível, listados no Quadro 8-16. Não há muita experiência no uso desses tratamentos combinados. A combinação de PUVA ou UVB e ciclosporina é raramente utilizada pela preocupação acerca da maior incidência de câncer de pele em pacientes imunossuprimidos. O uso de ciclosporina com acitretina é bem tolerado. A troca da ciclosporina pela acitretina pode ser uma maneira eficaz de retirada do tratamento com ciclosporina.

TRATAMENTO ROTACIONAL

O tratamento rotacional é a abordagem padrão para limitar os efeitos colaterais associados ao uso prolongado dos agentes isolados. Isto implica alternar entre UVB, PUVA, metotrexato, retinoides, agentes biológicos e ciclosporina em intervalos de aproximadamente 1 a 2 anos. O uso de ciclosporina imediatamente antes ou especialmente após o PUVA deve ser evitado por conta dos possíveis efeitos sinérgicos no desenvolvimento de cânceres de pele.

Quadro 8-16 **Possíveis Combinações de Tratamento para Psoríase**

Ciclosporina mais agentes tópicos

- Corticosteroides
- Antralina
- Calcipotriol
- Tazaroteno

Ciclosporina mais agentes sistêmicos

- Acitretina
- Metotrexato
- Hidroxiureia
- Tioguanina
- Sulfassalazina
- Ácido micofenólico

Adaptado de Lebwohl M *et al: J Am Acad Dermatol* 39(3):464, 1998. *PMID: 9738783*

Quadro 8-17 **Dosagem de Ciclosporina/Neoral***

Cápsulas (25 mg, 100 mg)
Solução oral (frasco de 50 ml: 100 mg/ml)
Dose de início: 2,5-5,0 mg/kg/dia em uma ou duas doses divididas
Ajustar em 0,5-1,0 mg/kg/dia semanalmente conforme necessário

* No Brasil, o nome comercial da ciclosporina é Sandimmun, da Novartis. A cápsula também possui apresentação de 50 mg, além das anteriormente citadas.

OUTROS AGENTES SISTÊMICOS PARA PSORÍASE

Muitas outras drogas são utilizadas para tratar pacientes que apresentaram toxicidade ou ausência de resposta aos retinoides, metotrexato e ciclosporina. A experiência é limitada com todos estes agentes. As orientações para uso destas drogas são listadas nos Quadros 8-17 a 8-25, (pp. 298-305).

Texto continua na pág. 306

Quadro 8-18 **Recomendações para o Uso de Micofenolato Mofetil**

- **Indicação**
  Não é aprovado pelo FDA para o uso em psoríase.
- **Dosagem**
  1,0-1,5 g via oral duas vezes ao dia
- **Resultados em Curto Prazo**
  Redução de 47% do PASI na 12ª semana em 23 pacientes com psoríase tratados com 1,0 a 1,5 g 2× ao dia
  Redução de 47% do PASI na 6ª semana em 11 pacientes com psoríase tratados com 1 g 2× ao dia por 3 semanas e então 0,5 g 2× ao dia por mais 3 semanas.
- **Resultados em Longo Prazo:** Sem dados
- **Contraindicações**
  Hipersensibilidade ao micofenolato mofetil, ácido micofenólico
- **Toxicidade**
  Efeitos gastrointestinais (diarreia, náuseas/vômitos, cólicas abdominais). Podem ocorrer no início e diminuir com o uso da medicação.
  Hematológicos (o mais comum é leucopenia; anemia, trombocitopenia)
  Genitourinários (urgência, frequência, disúria, piúria estéril)
  Aumento da incidência de infecções virais, bacterianas e micobacterianas
  Leucoencefalopatia multifocal progressiva
  Hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipercalemia, hipocalemia
  Febre e mialgias
  Cefaleia, insônia
  Edema periférico
  Hipertensão
  Pacientes em uso de micofenolato mofetil não devem receber vacinas de vírus vivos atenuados.
- **Interações Medicamentosas**
  Antiácidos contendo alumínio e magnésio
  Cálcio e ferro
  Colestiramina
  Antibióticos contendo cefalosporinas, fluoroquinolonas, macrolídeos, carbapenêmicos, penicilina, sulfonamidas, inibem a recirculação êntero-hepática e diminuem os níveis de micofenolato mofetil.
  Salicilatos em altas doses
  Fenitoína
  Broncodilatadores derivados da xantina
  Probenecida
  Aciclovir, ganciclovir, valganciclovir
- **Monitoramento de Início**
  História e exame físico
  Hemograma, contagem de plaquetas
  Bioquímica, função hepática
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma completo, plaquetometria semanal durante o primeiro mês, então a cada 2 semanas por 2 meses, e então mensalmente
  Bioquímica e transaminases mensalmente
  Exame físico com enfoque no exame dos linfonodos e exame de câncer de pele (principalmente CEC) a cada 2 anos
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Gravidez/ Lactação:** Categoria D para gestação
  A gravidez e o aleitamento devem ser evitados durante o tratamento e os pacientes (inclusive homens) devem usar métodos contraceptivos.
- **Uso Pediátrico:** Sem dados
- **Artrite Psoriática:** Os casos descritos sugerem melhora.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-19 **Recomendações para o Uso de Tacrolimus**

- **Indicação**
  Não foi aprovado pelo FDA para uso em psoríase.
- **Dose para Psoríase**
  0,05-0,15 mg/kg
- **Duração do Tratamento**
  Indeterminada
- **Resultados em Curto Prazo**
  As taxas de eficácia são mal caracterizadas. Pacientes com doses de 0,05 mg/kg não apresentaram diferença do placebo na 3ª semana. Quando a dose foi de 0,1-0,15 mg/kg, na 9ª semana houve uma melhora estatisticamente significativa no PASI comparada ao placebo.
- **Resultados em Longo Prazo**
  Não descritos
- **Contraindicações**
  Pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimus ou aos seus metabólitos
- **Perfil de Efeitos Colaterais Semelhantes aos da Ciclosporina:**
  Os efeitos colaterais mais comuns incluem tremores, cefaleia, náusea, diarreia, hipertensão e anormalidade dos testes de função renal.
  Efeitos colaterais menos comuns incluem hiperglicemia, hipercalemia, aumento de transaminases, anemia, leucocitose, dispneia, febre, artralgias, edema, diabetes, insônia, parestesias.
- **Interações Medicamentosas**
  Existem inúmeras interações medicamentosas, já que o tacrolimus é metabolizado pelo citocromo P450.
  Não administrar tacrolimus e ciclosporina simultaneamente.
- **Monitoramento de Início**
  História e exame físico
  Hemograma com diferencial, testes de função hepática e renal
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento – Não se Estabeleceu uma Frequência Adequada**
  Pressão arterial
  Bioquímica sérica
  Função renal
  Função hepática
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Gravidez:** Categoria C
- **Aleitamento:** O tacrolimus não deve ser usado por mães que estão amamentando
- **Uso Pediátrico:** Sem dados
- **Artrite Psoriática:** Os casos descritos sugerem melhora.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-20 **Recomendações para o Uso de Hidroxiureia**

- **Indicação**
  Sem aprovação do FDA para uso em psoríase.
- **Dosagem**
  Dosagem inicial de 500 mg VO 2× ao dia aumentando até 3 g/dia conforme tolerância.
  Também foi utilizada dose de 3-4,5 g/semana.
- **Resultados em Curto Prazo**
  As taxas de eficácia variam amplamente.
  Um estudo demonstrou que 55% dos 31 pacientes tratados obtiveram ao menos um grau de melhora de 70% (média de tempo de tratamento de 36 semanas), enquanto outro estudo comparando hidroxiureia a metotrexato demonstrou uma redução do PASI de 48% após 12 semanas de hidroxiureia.
- **Resultados em Longo Prazo**
  Um estudo demonstrou que 60% de 85 pacientes tratados em média por 16 meses tiveram um *clearance* completo ou quase completo.
- **Contraindicações**
  Depressão de medula óssea acentuada, incluindo leucopenia, trombocitopenia e anemia
- **Toxicidade**
  Supressão de medula óssea
  Sintomas gastrointestinais (estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação)
  Reações dermatológicas (erupção, ulceração, alterações cutâneas semelhantes à dermatomiosite, alopecia)
  Disúria raramente
  Alterações neurológicas limitadas a cefaleia, tonturas, desorientação, alucinações, e raramente convulsões
  Prejuízo temporário da função renal, acompanhado de elevações do ácido úrico sérico, creatinina e BUN
  Febre, calafrios, mal-estar, edema, astenia
  Elevação de transaminases
  Fibrose pulmonar raramente
  Em pacientes infectados pelo HIV que receberam hidroxiureia concomitantemente com a terapia antirretroviral foi descrita a ocorrência de pancreatite fatal e não fatal, hepatotoxicidade e neuropatia periférica grave.
- **Interações Medicamentosas**
  O uso concomitante de hidroxiureia e outros agentes mielossupressores ou radiação pode aumentar a probabilidade de depressão da medula óssea.
  Hidroxiureia pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico; pode ser necessário ajuste da dose da medicação uricosúrica.
- **Monitoramento no Início**
  História e exame físico
  Hemograma completo de início e semanalmente até estabelecimento da dose
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma completo mensalmente
  Exame físico com enfoque no exame dos linfonodos e exame de câncer de pele (principalmente CEC) a cada 2 anos
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Gravidez/Aleitamento: Categoria D de Gravidez**
  A gravidez e o aleitamento devem ser evitados durante o tratamento e os pacientes devem usar métodos contraceptivos (inclusive homens).
- Uso pediátrico: Sem dados
- Artrite Psoriática: Sem dados

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-21 **Recomendações para o Uso de 6-Tioguanina**

- **Indicação**
  Não é aprovada pelo FDA para o uso em psoríase.
- **Dosagem**
  Iniciar com 80 mg duas vezes por semana. Aumentar 20 mg a cada 2-4 semanas.
  A dose máxima é de 160 mg três vezes por semana.
- **Resultados em Curto Prazo**
  Estudo aberto de 14 pacientes tratados com dose de pulso seguida de dose de manutenção (120 mg duas vezes por semana a 160 mg três vezes por semana). Dos 11 pacientes que se mostraram respondedores em longo prazo, 6/11 apresentaram resposta após 2-4 semanas.
- **Resultados em Longo Prazo**
  76 pacientes foram acompanhados por mais de 1 mês. Em 24 meses, 58% foram efetivamente mantidos. Foi usada de maneira segura por mais de 145 meses. Outro estudo mostrou que 14/18 pacientes obtiveram 90% de melhora.
- **Contraindicações**
  Doença hepática preexistente
  Imunossupressão
  Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia
- **Toxicidade**
  Mielossupressão
  Hepatotoxicidade por doença hepática veno-oclusiva
  Aumento de TGO e TGP
  Hiperuricemia
  Fotodermatite
  Alterações gustativas
  Refluxo gastroesofágico, úlcera gástrica
  Cefaleia
  Náuseas/vômitos
  Úlceras aftosas
  Fadiga
  Câncer de pele não melanoma
  Múltiplas verrugas, herpes-zóster
- **Interações Medicamentosas**
  Derivados aminossalicilados (olssalazina, messalazina, sulfassalazina) podem inibir TMTP.
- **Monitoramento no Início**
  História e exame físico
  Hemograma completo, contagem de plaquetas, bioquímica, testes de função hepática, hepatites B e C, PPD
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma completo e dosagem de plaquetas a cada 2-4 semanas; bioquímica sérica a cada 3 meses.
  Exame físico com enfoque no exame dos linfonodos e exame de câncer de pele (principalmente CEC) a cada 2 anos
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Gravidez/Aleitamento:** Categoria D para gravidez.
  A gravidez e o aleitamento devem ser evitados durante o tratamento, e os pacientes devem usar contracepção adequada (inclusive homens).
- **Uso Pediátrico:** Sem dados

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-22 **Recomendações para o Uso de Azatioprina**

- **Indicação:**
  Não é aprovada pelo FDA para uso em psoríase.
- **Dosagem**
  Para orientar a dosagem, normalmente usam-se os níveis da TPMP (tiopurina metiltransferase).
  Um esquema diário sugerido guiado pelos níveis de TPMT:
  - TPMT < 5,0 unidades, não utilizar azatioprina
  - TPMT 5-13,7 unidades, dose máxima de 0,5 mg/kg
  - TPMT 13,7-19,0 unidades, dose máxima de 1,5 mg/kg
  - TPMT >19,0 unidades, dose máxima de 2,5 mg/kg

  Como alternativa, pode-se iniciar com 0,5 mg/kg e monitorar citopenia. Se não houver citopenia, pode-se aumentar a dose em 0,5 mg/kg/dia após 6-8 semanas se necessário e aumentar em 0,5 mg/kg/dia após cada 4 semanas conforme necessário. Geralmente a dose varia entre 75-150 mg/dia.
- **Eficácia**
  Em um estudo 19/29 pacientes obtiveram >75% de melhora, porém em outro estudo menor 5/10 pacientes obtiveram > 25% de melhora.
- **Contraindicações**
  Absolutas
  - Alergia à azatioprina?
  - Gravidez ou planos de engravidar?
  - Infecção ativa clinicamente significativa?

  Relativas
  - Uso concomitante de alopurinol?
  - Tratamento anterior com ciclofosfamida ou clorambucil
- **Toxicidade**
  Supressão da medula óssea
  Neoplasias
  - Cutâneas
  - Linfoproliferativas

  Risco aumentado de infecções
  GI: náuseas, vômitos, diarreia
  Síndrome de hipersensibilidade
  Pancreatite
  Hepatite
- **Interações Medicamentosas**
  Alopurinol – maior risco de pancitopenia (se usado concomitantemente, diminuir a dose de azatiprina em 75%)
  Captopril – pode aumentar o risco de anemia e leucopenia
  Warfarin – pode requerer um aumento na dose de warfarina
  Pancurônio – pode requerer um aumento da dose para paralisação adequada
  Cotrimoxazol – maior risco de toxicidade hematológica
  Rifampicina – diminui a eficácia da azatioprina, e também hepatotoxicidade
  Clozapina – maior risco de agranulocitose
- **Monitoramento no Início**
  História e exame físico
  Testes de função hepática, hemograma completo com diferencial, perfil bioquímico sérico, urinálise, PPD, sorologia para hepatites B e C
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma completo com diferencial duas vezes ao mês nos primeiros 2 meses, mensalmente nos 2 meses seguintes, e após este período a cada 2 meses.
  Testes de função hepática mensalmente nos primeiros 3 meses, e então a cada 2 meses.
  Exame físico com enfoque no exame dos linfonodos e exame de câncer de pele (principalmente CEC) a cada 2 anos
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Gravidez/Aleitamento:** Categoria D para gravidez
  A gravidez e o aleitamento devem ser evitados durante o tratamento com azatioprina, e os pacientes (incluindo homens) devem usar contracepção adequada.
- **Uso Pediátrico:** Sem dados
- **Artrite Psoriática:** Um pequeno estudo observacional de coorte sugere que a azatioprina tem seu valor no tratamento da artrite psoriática.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-23 **Recomendações para o Uso de Ésteres de Ácido Fumárico**

- **Indicação**
  Não são aprovados pelo FDA para tratamento da psoríase nos Estados Unidos. Os ésteres do ácido fumárico são aprovados na Europa.
- **Dosagem**
  Dose de início: Um comprimido de FUMADERM®. Aumentar nas próximas 8 semanas até o máximo de seis comprimidos diários.
- **Resultados em Curto Prazo**
  Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de 100 pacientes demonstrou que, após 16 semanas, os pacientes tratados com fumarato alcançaram um PASI médio de 50, comparados aos pacientes do grupo-placebo cujo PASI foi essencialmente alterado.
  Um estudo controlado, duplo-cego, randomizado, de 143 pacientes a quem foi administrado fumarato e calcipotriol ou apenas fumarato demonstrou que os pacientes em terapia combinada alcançaram um PASI 50 em 3 semanas *versus* os pacientes apenas com fumarato, que alcançaram um PASI 50 em 9 semanas.
- **Resultados em Longo Prazo**
  Séries de casos com pacientes tratados por mais de 14 anos não sugerem um aumento do risco para infecções ou neoplasias. São necessários estudos de acompanhamento maiores e mais longos para confirmar tais observações.
- **Contraindicações**
  Doença hepática grave
  Doença gastrointestinal grave ou crônica
  Doença renal grave ou crônica
  Neoplasia ou história de neoplasia
  Leucopenia e outras anormalidades hematológicas
  Gravidez
  Aleitamento
- **Toxicidade**
  Gastrointestinal (cólicas abdominais, náuseas, diarreia, plenitude e flatulência)
  Rubor (*flushing*)
  Mal-estar
  Fadiga
  Linfopenia, leucopenia, eosinofilia
  Hepatotoxicidade e provas de função hepáticas alteradas
  Aumento do colesterol e triglicerídeos
  Aumento da creatinina e potássio séricos, e proteinúria
  Raros casos descritos de doença renal, porém nenhum em estudos controlados
- **Interações Medicamentosas**
  Outros derivados dos ésteres do ácido fumárico, metotrexato, ciclosporina, agentes imunossupressores e drogas citostáticas podem potencializar a toxicidade.
  Drogas que sabidamente causam disfunção renal
- **Monitoramento no Início**
  História e exame físico
  Hemograma completo, contagem de plaquetas
  Bioquímica
  Exame de urina
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma completo, contagem de plaquetas a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses; mensalmente até o sexto mês, e então a cada 2 meses
  Bioquímica e exame de urina a cada 2 semanas no primeiro mês; mensalmente nos primeiros 6 meses, e então a cada 2 meses
- **Gravidez:** Não recomendado para gravidez (não há categoria de gravidez pelo FDA, pois não é aprovado nos Estados Unidos)
- **Aleitamento:** Não existem dados e, portanto, mães recebendo ésteres do ácido fumárico não devem amamentar.
- **Uso Pediátrico:** Sem dados
- **Artrite Psoriática:** Um pequeno estudo duplo-cego, placebo-controlado, sugere uma pequena eficácia evidenciada como diminuição da dor articular e da taxa de homossedimentação.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-24 **Recomendações para o Uso de Sulfassalazina**

- **Indicação**
  Não é aprovada pelo FDA para o uso em psoríase.
- **Dosagem para Psoríase**
  Em psoríase, a dose inicial é de 500 mg VO duas vezes ao dia, aumentando-se até o máximo de 3-4 g/dia de acordo com a tolerância.
- **Duração do Tratamento**
  O tempo que for necessário. Não se conhece toxicidade cumulativa.
- **Resultados em Curto Prazo**
  As taxas de eficácia não são bem caracterizadas. No único estudo randomizado e controlado, 8 semanas de sulfassalazina 3-4 g/dia levaram a uma melhora moderada (melhora global de 30%-59%) em 7/17 pacientes, comparados com 1/27 pacientes com placebo).
- **Resultados em Longo Prazo**
  Não descritos
- **Contraindicações**
  Pacientes com obstrução intestinal ou urinária; pacientes com porfiria; pacientes com hipersensibilidade a sulfassalazina, seus metabólitos, sulfonamidas ou salicilatos
- **Toxicidade**
  Anorexia, cefaleia, sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vômitos e desosdens gástricas) e oligoespermia podem ocorrer em até um terço dos pacientes.
  Reações menos frequentes incluem erupções cutâneas, prurido, urticária, febre, anemia hemolítica e cianose, que podem ocorrer em 1/30 pacientes ou menos.
- **Interações Medicamentosas**
  Menor absorção de ácido fólico e digoxina
- **Monitoramento no Início**
  História e exame físico
  Hemograma completo com diferencial e provas de função hepática
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma completo com diferencial e provas de função hepática a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses. Durante os 3 meses seguintes, hemograma completo com diferencial e provas de função hepática mensalmente e, após este período, a cada 3 meses. Exame de urina e provas de função renal devem ser realizados periodicamente.
  Teste de gravidez, caso indicado.
- **Gravidez:** Categoria B
- **Aleitamento:** Sulfonamidas são excretadas no leite. No recém-nascido, elas competem com o sítio de ligação da bilirrubina nas proteínas plasmáticas e podem causar *kernicterus*.
- **Uso Pediátrico:** Sem dados
- **Artrite Psoriática:** No maior estudo de sulfassalazina para artrite psoriática, após 36 semanas de tratamento com 2 g/dia, 58% dos pacientes em uso de sulfassalazina alcançaram PsARC, comparados com 45% dos que usaram placebo.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Quadro 8-25 **Recomendações para o Uso de Leflunomida**

- **Indicação**
  Não é aprovada pelo FDA para o uso em psoríase.
- **Dosagem**
  Dose de ataque de 100 mg/dia por 3 dias seguida de 20 mg/dia em longo prazo.
- **Resultados em Curto Prazo**
  No único estudo randomizado e controlado de 190 pacientes, a quem foi administrada leflunomida por 24 semanas, na dose anteriormente descrita, levou a um PASI 75 de 17% *versus* 8% do placebo (p = 0,048).
- **Resultados em Longo Prazo**
  Não descritos
- **Contraindicações**
  Pacientes com hipersensibilidade à leflunomida ou aos seus metabólitos.
- **Toxicidade**
  Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, diarreia, perda de apetite, perda de peso, cefaleia, tontura.
  Efeitos menos comuns podem incluir dano hepático grave, inclusive com êxito letal. A maioria dos casos de dano hepático grave ocorre nos primeiros 6 meses de tratamento e em pacientes com múltiplos fatores de risco para hepatotoxicidade.
  Existem relatos de pancitopenia, agranulocitose e trombocitopenia em pacientes usando leflunomida. Estes efeitos ocorreram em pacientes que foram tratados com metotrexato ou outros agentes imunossupressores, ou que haviam interrompido o uso destes recentemente.
- **Interações Medicamentosas**
  A coadministração de leflunomida com metotrexato não demonstra interação farmacocinética entre as duas drogas, embora possa levar a um aumento da hepatotoxicidade.
  Os níveis da leflunomida são aumentados quando administrada juntamente com rifampicina.
- **Monitoramento no Início**
  História e exame físico
  Hemograma completo com diferencial e provas de função hepática
  Teste de gravidez, caso indicado
- **Monitoramento Durante o Tratamento**
  Hemograma completo e provas de função hepática mensalmente durante os primeiros 6 meses e então a cada 6 a 8 semanas.
  Teste de gravidez, caso necessário
- **Gravidez:** Categoria X
- **Aleitamento:** A leflunomida não deve ser utilizada por mulheres que estão amamentando.
- **Uso Pediátrico:** Sem dados
- **Artrite Psoriática:** No único estudo randomizado e controlado de 190 pacientes com psoríase e artrite psoriática, 59% dos pacientes tratados com leflunomida *versus* 30% dos tratados com placebo foram respondedores pelo PsARC.

De Journal of the American Academy of Dermatology (in Press). Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Section 4: Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Traditional Systemic Agents.

Agentes biológicos para psoríase

A psoríase é mediada por células T de memória. Muitos agentes biológicos são disponíveis, tendo como alvo seletivo o sistema imune. Os agentes biológicos são proteínas que podem ser sintetizadas usando-se técnicas de DNA recombinante (engenharia genética). Os agentes biológicos ligam-se a células e proteínas específicas e não apresentam muitos efeitos adversos sistêmicos como os vistos no uso da acitretina, ciclosporina e metotrexato. O potencial de interação com outras drogas é muito baixo. Existem riscos inerentes à imunossupressão. *PMID: 18423260*

RECOMENDAÇÕES GERAIS. Realizar exames laboratoriais. Isto inclui um rastreio bioquímico com provas de função hepática, hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, painel de hepatites, teste para tuberculose, todos obtidos antes do tratamento e periodicamente após. Reavalie periodicamente os pacientes em relação a infecções e neoplasias. O tratamento é contraindicado em pacientes com infecções graves e ativas. Caso o paciente desenvolva uma infecção grave (usualmente definida como uma infecção que necessita de antibioticoterapia) enquanto estiver sendo tratado com um agente biológico, suspenda o agente enquanto a infecção não for resolvida.

VACINAÇÃO

Considerar vacinação para pneumococos, hepatites A e B, influenza, tétano e difteria antes do início do tratamento com imunossupressores. Uma vez que o tratamento imunossupressor tenha sido iniciado, os pacientes devem evitar vacinação com vírus vivos (incluindo varicela; caxumba, sarampo e rubéola; tifo oral; febre amarela) e vírus vivos atenuados (incluindo influenza intranasal e vacina para herpes-zóster). Os estudos demonstram respostas imunes adequadas, porém atenuadas a vírus mortos como vacinação para influenza e pneumocócica.

Quadro 8-26 **Recomendações Gerais para Uso de Inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF)**

- Contraindicados em pacientes com infecções sérias, ativas
- Teste de tuberculose (*purified protein derivative* [PPD]) antes do tratamento (risco de reativação)
- Não administrar vacinas vivas; vacinas de vírus inativos ou recombinantes são toleradas, porém a resposta imune pode estar comprometida
- Não utilizar em pacientes com esclerose múltipla ou em familiares de primeiro grau de pacientes com esclerose múltipla
- Desencadeamento e piora do quadro de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados
- Reativação do vírus da hepatite B foi descrito; triar os pacientes em risco

Adaptado de: Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 1. Overview of Psoriasis and Guidelines of Care for the Treatment of Psoriasis with Biologics. *J Am Acad Dermatol* 58(5):826-850, 2008. *PMID: 18423260*

INIBIDORES DO TNF-α PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE

Os inibidores do TNF-α são eficazes no tratamento da psoríase e são os agentes biológicos mais comumente prescritos para o tratamento da psoríase. As recomendações gerais estão listadas no Quadro 8-26.

ADALIMUMAB. O Adalimumab (Humira®) é aprovado para psoríase, artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite reumatoide do adulto e doença de Crohn. Tipicamente não ocorre rebote quanto o adalimumab é descontinuado; entretanto, a regressão é mais bem mantida com o uso contínuo e há perda de eficácia após a reintrodução do adalimumab. As recomendações para o adalimumab estão listadas no Quadro 8-27.

ETANERCEPT. O etanercept é aprovado para tratamento da psoríase em placas moderada a grave, artrite psoriática, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil e espondilite anquilosante.

Quadro 8-27 **Recomendações para o Uso de Adalimumab**

- **Indicações:** Artrite psoriática moderada a grave, psoríase moderada a grave, artrite reumatoide adulta e juvenil (tão jovem quanto 4 anos de idade)
- **Dosagem para Psoríase:** 80 mg na primeira semana, 40 mg na segunda semana, seguidos de 40 mg a cada 2 semanas por via subcutânea.
- **Resultados em Curto Prazo:** 80% dos pacientes alcançaram PASI 75 na 12ª semana
- **Resultados em Longo Prazo:** 68% dos pacientes alcançaram PASI 75 na 60ª semana
- Uma pequena porcentagem dos pacientes não apresenta mais eficácia com o uso contínuo

Toxicidade

- Reações moderadamente dolorosas no local da injeção são observadas em mais de 15% dos pacientes. Essas reações em geral se resolvem espontaneamente durante os primeiros 2 meses de tratamento.
- Raras descrições de infecções sérias (p. ex., tuberculose e infecções oportunistas) e neoplasias
- Existem raras descrições de efeitos colaterais reversíveis, induzidos pela droga, incluindo lúpus sem complicações renais e de SNC, citopenias, ES e exacerbação ou desencadeamento de ICC.

Monitoramento no Início

- PPD necessário
- Provas de função hepática, hemograma completo e perfil de hepatites

Monitoramento Durante o Tratamento

- História periódica e exame físico são recomendados durante o tratamento.
- Considerar PPD anual e hemograma completo e provas de função hepática periódico
- Categoria B de gestação

De Menter A *et al: J Am Acad Dermatol* 60(4):643-659, 2009. *PMID 18423260*
ICC, Insuficiência cardíaca congestiva; *SNC*, sistema nervoso central; *ES*, esclerose múltipla; *PASI 75*, 75% de melhora no *Psoriasis Area and Severity Index Score*; *PPD*, *purified protein derivative*.

A dosagem do etanercept difere da psoríase para as outras indicações. Na artrite reumatoide e psoriática, os inibidores do TNF-α, incluindo o etanercept, frequentemente são usados em conjunto com o metotrexato. Na psoríase, todos os estudos clínicos foram realizados com o etanercept em monoterapia. Tipicamente não ocorre rebote quando o etanercept é descontinuado. Pode ocorrer perda da eficácia ao longo do tempo. Possivelmente, isto está associado ao desenvolvimento de anticorpos. As recomendações para o uso do etanercept estão listadas no Quadro 8-28.

PSORÍASE PEDIÁTRICA. Em um estudo sobre o etanercept para tratamento de crianças e adolescentes (com idades entre 4 e 17 anos) com psoríase em placas aos quais foi administrado etanercept uma vez por semana na dose de 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg), 57% dos pacientes recebendo etanercept alcançaram um PASI-75 (75% de melhora no índice de gravidade e área da psoríase), comparados com 11% daqueles que receberam placebo (P< 0,001).

Quadro 8-28 **Recomendações para o Uso de Etanercept**

- **Indicação:** Artrite psoriática moderada a grave, psoríase moderada a grave, artrite reumatoide adulta e juvenil (tão jovem quanto 4 anos de idade)
- **Dosagem:** 50 mg duas vezes por semana via subcutânea por 3 meses seguidos de 50 mg semanais.
- **Resultados em Curto Prazo:** 49% dos pacientes em uso de 50 mg duas vezes por semana alcançaram PASI-75 na 12ª semana; 34% dos pacientes em uso de 25 mg duas vezes por semana alcançaram PASI-75 na 12ª semana..
- **Resultados Redução da Dose:** 54% dos pacientes cuja dose foi diminuída de 50 mg duas vezes por semana para 25 mg duas vezes por semana alcançaram um PASI-75 na 24ª semana.

Toxicidade

- Reações levemente pruriginosas no local da injeção podem ocorrer em até 37% dos pacientes. A duração média das reações é de 3-5 dias. Estas reações normalmente ocorrem no primeiro mês e diminuem progressivamente. A capa da agulha da seringa previamente cheia de etanercept contém látex, portanto essa formulação não deve ser administrada em pacientes com sensibilidade ao látex.
- Raras descrições de infecções sérias (p. ex., tuberculose) e neoplasias
- Existem raros casos descritos de efeitos colaterais pela droga, reversíveis, incluindo lúpus sem complicações renais e de SNC, citopenia, EM e exacerbação ou desencadeamento de ICC.

Monitoramento no Início

- PPD necessário
- Provas de função hepática e hemograma completo

Monitoramento Durante o Tratamento

- História periódica e exame físico são recomendados durante o tratamento.
- Considerar PPD anual, e hemograma completo e provas de função hepática periódica.
- Categoria B de gestação
- Contraindicação: Sepse

De Menter A *et al: J Am Acad Dermatol* 58(5):826-850, 2008. PMID 18423260

ICC, Insuficiência cardíaca congestiva; *SNC*, sistema nervoso central; *ES*, esclerose múltipla; *PASI 75*, 75% de melhora no *Psoriasis Area and Severity Index Score*; *PPD*, *purified protein derivative*.

INFLIXIMAB

O infliximab (Remicade®) é aprovado para tratamento da psoríase e artrite psoriática. Os pacientes têm menor probabilidade de desenvolver anticorpos contra o infliximab sendo tratados de maneira contínua do que sendo tratados conforme a necessidade, e as respostas clínicas são mais bem mantidas com o tratamento

Quadro 8-29 **Recomendações para o Uso de Infliximab**

- **Indicação:** Psoríase grave, artrite psoriática moderada a grave, artrite reumatoide do adulto, espondilite anquilosante, colite ulcerativa e doença de Crohn
- **Dosagem:** Dose de 5 mg/kg no calendário de infusão nas semanas 0, 2 e 6 e então a cada 6-8 semanas; a dose e o intervalo de administração podem ser ajustados conforme necessário
- **Resultados em Curto Prazo:** 80% dos pacientes alcançaram PASI-75 na 10ª semana; 50% alcançaram um PASI-75 observado na segunda semana
- **Resultados em Longo Prazo:** 61% dos pacientes alcançaram PASI-75 na 50ª semana

Toxicidade

- Podem ocorrer reações infusionais e doença do soro, principalmente em pacientes que desenvolveram anticorpos. Reações relacionadas ao local da injeção ocorrem em 16% dos pacientes tratados. A maioria é leve, tratando-se de prurido ou urticária. Alguns pacientes apresentam reações moderadas, consistindo em dor torácica, hipertensão e encurtamento da respiração, e apenas raramente ocorrem reações graves como anafilaxia e hipotensão. O risco da reação de infusão tende a se correlacionar com o desenvolvimento de anticorpos humanos antiquiméricos, e normalmente pode ser administrado lentificando-se a taxa de infusão ou suspendendo-se o tratamento por completo. Pacientes que são tratados concomitantemente com agentes imunossupressores, como metotrexato ou azatioprina, ou a intervalos de doses regulares, provavelmente têm incidência diminuída de reações infusionais.
- A incidência de reações infusionais pode ser diminuída pela administração concomitante de metotrexato.
- Raros casos de infecções sérias (p. ex., tuberculose) e neoplasias, incluindo linfoma de célula T hepatoesplênico (em crianças). Existem raros casos descritos de efeitos colaterais pela droga, reversíveis, incluindo lúpus sem complicações renais e de SNC, citopenia, EM e exacerbação ou desencadeamento de ICC.

Monitoramento no Início

- PPD necessário
- Provas de função hepática, hemograma completo e perfil de hepatites

Monitoramento Durante o Tratamento

- História periódica e exame físico são recomendados durante o tratamento.
- Considerar PPD anual, e hemograma completo e provas de função hepática periódica
- Categoria B de gestação
- Contraindicações: Infliximab em doses > 5 mg/kg não deve ser administrado em pacientes com classe funcional III ou IV da New York Heart Association.

De Menter A *et al: J Am Acad Dermatol* 58(5):826-850, 2008. PMID 18423260

ICC, Insuficiência cardíaca congestiva; *SNC*, sistema nervoso central; *ES*, esclerose múltipla; *PASI-75*, 75% de melhora no *Psoriasis Area and Severity Index Score*; *PPD*, *purified protein derivative*.

contínuo. A resposta ao infliximab é rápida. Pode ocorrer perda da eficácia com o tempo. Alguns dermatologistas prescrevem baixas doses de metotrexato concomitantemente visando uma diminuição na formação de anticorpos contra o infliximab e, por conseguinte, a manutenção da eficácia clínica. As recomendações para o uso do infliximab estão listadas no Quadro 8-29.

AGENTES BIOLÓGICOS COM ALVO NA CÉLULA T PATOGÊNICA

ALEFACEPT. (Amevive®) inibe a ativação e reduz o número de células T de memória. Alguns pacientes não apresentam resposta. Os pacientes que não respondem podem adquirir benefício adicional por meio de 12 semanas consecutivas de tratamento. Não há como prever qual paciente irá apresentar melhora. Deve-se ter cuidado com os pacientes que estão em risco de desenvolver ou apresentam história pessoal de neoplasia ou infecções, especialmente infecções clinicamente significativas. O alefacept tem categoria B de gravidez. As recomendações para o uso do alefacept estão listadas no Quadro 8-30.

AGENTES BIOLÓGICOS COM ALVO NAS CITOCINAS INTERLEUCINA (IL)-12 E IL-23

A psoríase é, em parte, consequência da ativação e migração de células T para a epiderme e da liberação de mediadores inflamatórios, os quais levam à hiperproliferação de células cutâneas. As citocinas interleucina (IL)-12 e IL-23 são produzidas por células apresentadoras de antígenos ativadas e tem papel na diferenciação e proliferação de células tipo *T-helper* 1. Há evidências da expressão de altos níveis de IL-12 e IL-23 nas lesões de psoríase.

USTEKINUMAB. O ustekinumab é um anticorpo humano monoclonal com alvo na interleucina-12 (IL-12) e na IL-23. Ele se liga à subunidade p40, comum tanto à IL-12 quanto à IL-23, prevenindo que estas citocinas liguem-se à superfície celular das células T, portanto rompendo com a cadeia inflamatória envolvida na psoríase.

O ustekinumab parece ser tão eficaz quanto os anticorpos anti-TNF-α durante a indução do tratamento, e os dados demonstram uma resposta clínica estável ao longo do tempo, sem rebote após a retirada da droga e com resposta PASI-75 ao retratamento de cerca de 85%. Há evidências de que o ustekinumab seja eficaz na artrite psoriática. As recomendações para o uso do ustekinumab estão listadas no Quadro 8-31.

Quadro 8-30 **Recomendações para o uso de Alefacept**

- **Indicação:** Psoríase moderada a grave em adultos
- **Dosagem:** 15 mg semanais administrados como injeção intramuscular por 12 semanas, com um acompanhamento sem tratamento de mais 12 semanas.

Resultados em Curto Prazo

- 21% dos pacientes alcançaram PASI-75 na 14ª semana

Resultados em Longo Prazo

- Associado a longos períodos de remissão em um subgrupo de respondedores.
- Resposta prévia ao alefacept é provavelmente um marcador de resposta ao tratamento futuro; portanto, os pacientes que responderam ao primeiro ciclo de terapia podem ser tratados a longo prazo com ciclos repetidos de 12 semanas de alefacept, com intervalo mínimo de 24 semanas.

Toxicidade

Excelente perfil de segurança nos estudos clínicos

Monitoramento no Início

Contagem de CD4

Monitoramento Durante o Tratamento

Necessita contagem de CD4 quinzenal; suspender a dose para contagens <250.

Categoria de Gestação: B

Contraindicações: Infecção pelo HIV

De Menter A et al: *J Am Acad Dermatol* 58(5):826-850, 2008. PMID 18423260

PASI-75, 75% de melhora no *Psoriasis Area and Severity Index Score*.

Quadro 8-31 **Recomendações para o Uso de Ustekinumab (STELARA)**

- **Indicação:** Psoríase em placas moderada a grave em adultos
- **Dosagem:** 45 mg para pessoas com peso de 100 kg ou menos, e 90 mg para pessoas com peso maior que 100 kg. Administra-se uma dose inicial na semana 0, seguida de uma outra dose na semana 4, seguida de uma dose adicional a cada 12 semanas. Não é necessário ajuste de dose para pacientes acima de 65 anos. Não é recomendado para crianças abaixo de 18 anos por falta de dados.
- **Resposta em Curto Prazo:** Na 12ª semana, 67% dos pacientes recebendo 45 mg e 66% dos pacientes recebendo 90 mg de ustekinumab alcançaram um PASI-75. PMID: 1848673
- **Resposta em Longo Prazo:** A manutenção do PASI-75 foi significativamente superior com o tratamento contínuo com o ustekinumab, comparado com o de retirada; na 76ª semana, 84% dos pacientes rerrandomizados para manutenção do tratamento alcançaram um PASI-75, comparados com 19% dos pacientes rerrandomizados para placebo.
- **Aumento da Dose:** Considerar aumento da dose uma vez a cada 8 semanas com 90 mg de ustekinumab em pacientes que não alcançaram PASI-75 na 28ª semana. PMID 18486740

Toxicidade

- As reações adversas mais comuns (>10%) são infecção das vias aéreas superiores e nasofaringite. A maioria foi considerada leve e não necessitou de interrupção do tratamento.
- Contraindicações incluem infecção ativa clinicamente importante.
- Em estudos, as taxas de efeitos adversos sérios, incluindo infecções sérias, neoplasias e eventos cardiovasculares, foram baixas e de acordo com as taxas esperadas pela experiência.

Monitoramento no Início

- PPD e considerar radiografia de tórax
- Provas de função hepática, hemograma completo e perfil de hepatites

Monitoramento Durante o Tratamento

- Considerar PPD anual, e hemograma completo e provas de função hepática periódicos
- História e exame físico periódicos

Adaptado da monografia produzida, Janssen-Ortho Inc. Toronto, Ontario, December 12, 2008.

PITIRÍASE RUBRA PILAR

A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma doença crônica rara, de etiologia desconhecida, com uma combinação peculiar de características. A PRP em geral tem um impacto devastador na vida dos pacientes. A descrição das características histopatológicas não é uniforme. Encontrar um tratamento eficaz pode ser um desafio. A PRP pode ocorrer em qualquer idade, porém a maioria dos casos está entre a primeira e a quinta ou sexta década de vida.

CLASSIFICAÇÃO DE GRIFFITHS

Griffiths dividiu a PRP em cinco subtipos (Tabela 8-8): os tipos I e II representam as formas clássicas e atípicas da PRP do adulto; os tipos III, IV e V são vistos em jovens. As formas clássicas (tipos I e III) mostram uma ampla distribuição de pápulas foliculares e placas com ampla fusão, poupando ilhas de pele não acometida. O tipo IV de PRP é visto principalmente em crianças, com lesões circunscritas restritas aos cotovelos e joelhos e hiperqueratose palmoplantar frequente. As formas atípicas (tipo II do adulto e tipo V juvenil) mostram uma dermatite ictiosiforme e hiperqueratose palmoplantar. Uma forma grave de PRP pode ser revelada, precipitada, ou, de outra maneira, associada à infecção pelo HIV. É caracterizada por uma tríade de acne nodulocística, líquen espinuloso e erupção semelhante a PRP.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A forma clássica de PRP do adulto inicia-se insidiosamente, normalmente pela quinta ou sexta década de vida, na forma de pequenas placas descamativas, eritematosas, indolentes, na face e parte superior do corpo. A placa lentamente aumenta ao longo dos dias ou semanas, e as palmas e plantas começam a se espessar, surgindo pápulas foliculares amarelo-alaranjadas brilhantes na parte dorsal das falanges proximais, cotovelos, joelhos e tronco, conforme a doença vai evoluindo e progredindo para uma erupção generalizada grotesca (Figs. 8-30, 8-31 e 8-32). As pápulas foliculares queratóticas coalescem em muitas áreas do corpo para produzir um padrão complexo de discretas pápulas e placas eritematosas de bordos bem delimitados com ilhas de pele sã ("pontos faltando") (Figs. 8-30 e 8-31). A erupção pode se espalhar e atingir quase toda a superfície cutânea. As escamas são rudes na metade inferior do corpo e finas e pulverulentas na metade superior. Quando o envolvimento facial é expressivo, ocorre ectrópio. As unhas mostram coloração amarelo-amarronzada, hiperqueratose subungueal, espessamento ungueal e hemorragias em estilhas. As unhas com psoríase mostram onicólise (principalmente marginal), manchas de óleo, pequenas depressões e grandes recortes na lâmina ungueal.

Há pouco ou nenhum prurido. O paciente é incapacitado pelas escamas aderidas e espessas do couro cabeludo, face, palmas e pelas fissuras dolorosas que se desenvolvem nas plantas. O rosto

Tabela 8-8 Classificação de Griffiths para Pitiríase Rubra Pilar

Tipo	% de casos	Distribuição das lesões	Características clínicas	Outras características distintivas	Curso e duração
I. Clássica do adulto	50	Generalizada	Eritrodermia, áreas de pele sã, ceratodermia palmoplantar de cor salmão	Hiperceratose folicular, distribuição cefalocaudal	Início agudo; 80% têm remissão em 3 anos
II. Atípica do adulto	5	Generalizada	Lesões ictiosiformes, mais persistentes e psoriasiformes, principalmente nas pernas	Áreas de alterações eczematosas, alopecia	20 anos ou mais
III. Clássica juvenil	10	Generalizada	Semelhante ao tipo I; pápulas e placas foliculares hiperceratóticas generalizadas coalescentes com áreas de pele sã	Distribuição cefalocaudal	Início nos primeiros 2 anos de vida; remissão em média com 1 a 2 anos
IV. Circunscrita juvenil	25	Localizada	Pápulas foliculares hiperceratóticas focais e eritema e placas nos joelhos, cotovelo, palmas e plantas	Crianças pré-púberes; pequenas pápulas disseminadas ou placas na face, tronco e extremidades	A forma aguda se resolve em 6 meses; a forma intermediária se resolve em 1 ano; a forma crônica dura mais de 1 ano e pode progredir para forma eritrodérmica (tipos I ou III)
V. Atípica juvenil	5	Generalizada	Hiperqueratose folicular, dermatite ictiosiforme generalizada	Alterações esclerodermiformes das palmas e plantas; a maioria dos casos de PRP familiar pertence a este grupo	Surge no primeiro ano de vida; tem curso crônico, intratável
VI. Associada ao HIV	Ascendente	Face e tronco superior	Lesões acneiformes pustulares e nodulocísticas; lesões tipo líquen espinuloso (tampões foliculares alongados)	Resistente aos tratamentos padrão; pode responder à terapia antirretroviral	Refratária

PITIRÍASE RUBRA PILAR



Figura 8-30 Placas descamativas vermelho-alaranjadas com bordas nítidas se expandiram cobrindo todo o corpo. As áreas não afetadas ou ilhas de pele sã são características.



Figura 8-31 Apresentação clássica. Pápulas foliculares vermelho-brilhantes se unem para formar placas grandes, vermelho-alaranjadas, brilhantes.

muito descamativo e difusamente eritematoso destrói a autoimagem, e estes pacientes permanecem isolados. A erupção dura meses a anos; 80% estão melhores em 3 anos.

PITIRÍASE RUBRA PILAR DA INFÂNCIA. A PRP da infância inicia-se no couro cabeludo e na face e simula dermatite seborreica. A doença se dissemina evoluindo com pápulas hiperqueratóticas foliculares. A forma da infância tende a recorrer por anos, o que não é característico da forma do adulto. A forma circunscrita é caracterizada por placas vermelho-alaranjadas, usualmente nos cotovelos e joelhos, formadas por áreas nitidamente marcadas de hiperqueratose folicular e eritema. A taxa de remissão em 3 anos é de 32%.

DIAGNÓSTICO

O quadro clínico característico é o aspecto diagnóstico mais valioso. A doença lembra psoríase quando localizada no couro cabeludo, cotovelos e joelhos. A biopsia mostra escamas espessas e tampões foliculares densos, queratóticos; camada granulosa aumentada e acantólise. Muitas outras características são descritas.

TRATAMENTO

Etanercept e infliximab são descritos como efetivos em relatos de caso. O uso frequente de emolientes como Lac-Hydrin® (ácido lático a 12%), Eucerin®, Aquaphor® e vaselina mantém a pele macia e hidratada. Vanamide® (ureia a 40%) aplicada nos pés ao deitar e coberta com plástico é uma abordagem eficaz para remoção das escamas. A aplicação de hidratantes densos, como o Aquaphor® e Unibase® em partes iguais, seguida da oclusão com filme plástico por várias horas também torna a pele hidratada. Daivonex® (calcipotriol) pode ser eficaz. Os esteroides sistêmicos e o metotrexato são os tratamentos de primeira linha para PRP generalizada.

RETINOIDES. Os retinoides são agentes sistêmicos efetivos. A isotretinoína promove alívio sintomático do eritema, prurido, descamação, ectrópio e queratodermia em 4 semanas, enquanto uma melhora significativa ou clareamento leva de 16 a 24 semanas. Em muitos pacientes, a melhora é mantida após a suspensão do tratamento. Usam-se doses na faixa de 0,5 a 2,0 mg/kg/dia por até 6 meses. A acitretina com ou sem fototerapia pode ser superior à isotretinoína na forma do adulto.

Retinoides orais inicialmente associados a metotrexato semanal em baixas doses concomitantes ou subsequentes resultou em 25% a 75% de melhora da PRP em 17 de 24 pacientes após 16 semanas de tratamento.

Megadose de vitamina A (1 milhão de unidades/dia) dada por 5 a 14 dias limpa a pele em questão de dias em alguns estudos e se mostra menos eficaz em outros. O gel de tazaroteno aplicado duas vezes ao dia pode ser útil na PRP localizada.

METOTREXATO. Metotrexato diário (2,5 mg/dia) é mais eficaz do que o tratamento padrão semanal usado na psoríase e pode ser mais eficaz que os retinoides. Pode-se notar uma melhora na segunda ou terceira semana, e existe uma melhora acentuada na 10ª a 12ª semana, nas quais a dose já pode ser reduzida.

A ciclosporina deve ser considerada no tratamento da PRP clássica do adulto. Penicilina, estanozolol e o método de Goerckerman (UVB e coaltar cru) provavelmente não são eficazes. Os pacientes com PRP são fotossensíveis e a maioria deflagra crise quando em uso de psoraleno e ultravioleta A (PUVA) ou tratamento com ultravioleta B.



Figura 8-32 Pitiríase rubra pilar. Toda a superfície das palmas e plantas torna-se espessa (hiperqueratótica) e amarela.

DERMATITE SEBORREICA

A dermatite seborreica é uma doença comum, crônica, inflamatória, com padrões característicos para diferentes faixas etárias. O fungo *Malassezia ovalis* provavelmente é o agente causador, mas tanto fatores ambientais quanto genéticos parecem influenciar o início e o curso da doença. Muitos pacientes adultos têm aspecto oleoso, a chamada diátese seborreica. Em adultos, a dermatite seborreica tende a persistir, mas atravessa períodos de remissão e exacerbação. A extensão do envolvimento varia bastante entre os pacientes. A maioria dos casos pode ser controlada adequadamente.

Lactentes (crosta láctea)

Os lactentes normalmente desenvolvem escamas aderentes graxentas no vértex do couro cabeludo. Escamas em menor quantidade são facilmente removidas por meio de lavagem frequente com xampus contendo enxofre, ácido salicílico, ou ambos (p. ex., Sebulex® xampu, T/Gel® xampu). As escamas podem se acumular, tornando-se espessas e aderidas por todo o couro cabeludo e podem ser acompanhadas de inflamação (Fig. 8-33). Pode ocorrer infecção secundária.



Figura 8-33 Dermatite seborreica (crosta láctea). Inflamação difusa com infecção secundária. A maioria das escamas do couro cabeludo dessa criança foi removida com xampu.

TRATAMENTO. Os pacientes com crostas e secreção devem ser tratados com antibióticos antiestafilocócicos orais. Uma vez que a infecção estiver controlada, o eritema e a descamação podem ser controlados com cremes ou loções de corticosteroides dos grupos VI e VII. Escamas aderidas, espessas, densas, podem ser removidas aplicando-se de óleo mineral morno, azeite, ou loção Derma-Smoothe/FS® (óleo de amendoim, óleo mineral, fluocinolona acetonida a 0,01%) no couro cabeludo e enxaguando-se várias horas depois. As remissões provavelmente podem ser prolongadas com o uso frequente de ácido salicílico ou xampus de coaltar (veja Formulário). A solução capilar Carmol® (sulfacetamida) também pode ser eficaz. É aplicada uma ou duas vezes ao dia. Cetoconazol é outra opção para o tratamento da dermatite seborreica infantil, para evitar os efeitos colaterais do uso prolongado e em grandes extensões dos corticosteroides tópicos. A eficácia do creme de cetoconazol a 2% e hidrocortisona a 1% no tratamento da dermatite seborreica infantil é semelhante à eficácia de cada um dos agentes separadamente.

Crianças pequenas (*tinea* amiantácea e blefarite)

A *tinea* amiantácea é uma erupção característica de etiologia desconhecida. As mães de crianças afetadas geralmente referem história de crosta láctea na infância. Alguns autores acreditam que a *tinea* amiantácea seja uma forma de eczema ou de psoríase. Uma ou muitas placas de escamas densas aparecem em qualquer lugar do couro cabeludo e podem persistir por meses antes que o paciente perceba queda de cabelo temporária ou as características grandes placas ovais, branco-amareladas, firmemente aderidas ao cabelo e ao couro cabeludo (Fig. 8-34). Caracteristicamente, a escama se liga ao cabelo e é formada conforme o cabelo vai crescendo. Placas de escamas densas variam de 2 a 10 cm. A escama se assemelha a infecção fúngica do couro cabeludo, o que explica o nome *tinea*. Amiantácea, que significa amianto, se refere à característica em placa das escamas, que relembra amianto natural.

TRATAMENTO. *Liquor carbonis detergens* (LCD) a 10% em óleo Nívea® morno (prescreva 224 g; deve ser preparado pelo farmacêutico) é aplicado ao deitar no couro cabeludo e enxaguado toda manhã com detergente de Dawn®. Loção Derma-Smoothe/FS® (óleo de amendoim, óleo mineral, fluocinolona acetonida a 0,01%) é um corticosteroide tópico eficaz que pode ser aplicado em todo o couro cabeludo e ocluído com uma touca de banho. O couro cabeludo é umedecido antes da aplicação. O tratamento deve ser repetido toda noite por 1 a 3 semanas até que o prurido e a descamação sejam controlados. As escamas são completamente removidas em 1 a 3 semanas, e xampus de coaltar como T/Gel® ou Tarsum® são usados como manutenção. Recorrências periódicas são tratadas de maneira semelhante.

As escamas brancas aderentes aos cílios e sobrancelhas com graus variáveis de eritema são características da blefarite seborreica (Fig. 8-35). A doença produz algum desconforto e torna-se inconveniente. Ela persiste por anos e é refratária ao tratamento. As escamas podem ser abolidas pelo uso frequente de xampus anticaspa que contenham zinco ou coaltar (veja Formulário).

DERMATITE SEBORREICA



Figura 8-34 Dermatite seborreica (*tinea* amiantácea). O couro cabeludo apresenta densas áreas de escamas. Grandes placas de escamas branco-amareladas aderem-se firmemente à haste do pelo.



Figura 8-35 Dermatite seborreica (blefarite). As escamas se acumulam e aderem aos cílios. Pode-se usar para higiene da região algumas gotas de xampu de bebê com um pouco de água morna. Pomada de sulfacetamida pode controlar a descamação e a inflamação.



Figura 8-36 Dermatite seborreica da pele retroauricular.



Figura 8-37 Dermatite seborreica do conduto auditivo externo.

Embora os cremes e loções de corticosteroides tópicos eliminem a doença, o uso prolongado destas preparações ao redor dos olhos pode causar glaucoma e deve ser evitado. Creme de cetoconazol (Nizoral®) uma vez ao dia pode ser tentado em casos resistentes.

Adolescentes e adultos (dermatite seborreica clássica)

A maioria dos indivíduos vivencia episódios de escamas finas, brancas, secas, com algum prurido; isto é caspa. Há uma tendência em atribuir esta condição ao couro cabeludo seco e consequentemente evitar lavar o cabelo. Quando se faz isso, as escamas se acumulam e pode ocorrer inflamação. Pacientes com pouca caspa devem ser estimulados a lavar os cabelos diariamente ou em dias alternados com xampus anticaspa (veja Formulário). Podem ocorrer escamas finas, secas, brancas ou amareladas sobre uma base eritematosa. A distribuição das escamas e da inflamação pode ser mais difusa e acometer as áreas seborreicas: couro cabeludo e seus limites, sobrancelhas, base dos cílios, sulco nasolabial, orelha externa (Figs. 8-36 e 8-37), sulco auricular posterior e área pré-esternal (Fig. 8-38).

As axilas, sulcos inframamários, virilha e umbigo são afetados menos frequentemente. A descamação das orelhas pode ser confundida com eczema ou infecção fúngica. Sua presença em associação de descamação característica em outras áreas típicas corrobora o diagnóstico. A descamação pode aparecer quando a barba cresce e desaparecer quando é raspada (Figs. 8-39 e 8-40). Uma vez instalada, a doença tende a persistir em graus variáveis. Pacientes mais velhos, particularmente aqueles acamados ou com problemas neurológicos como doença de Parkinson, tendem a ter uma forma mais crônica e extensa da doença. Ocasionalmente a escama do couro cabeludo pode ser difusa, espessa e aderida. Pode ser impossível diferenciar da psoríase.

Os pacientes devem ser tranquilizados a respeito de a dermatite seborreica não causar alopecia permanente. *Tinea capitis* causada pelo *Trichophyton tonsurans* no adulto tem uma escama seca, branca, difusa, que não apresenta fluorescência sob a lâmpada de Wood. Cultura fúngica e exame direto com hidróxido de potássio são indicados para descamação atípica ou resistente de couro cabeludo.

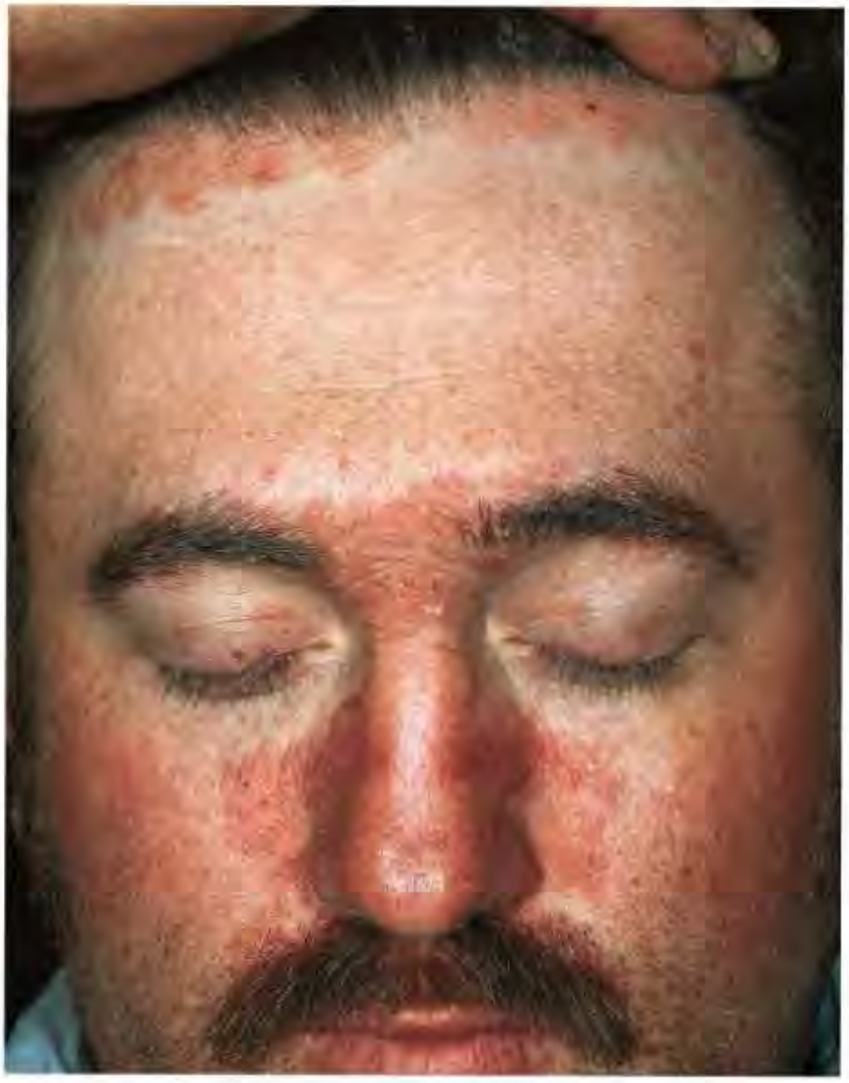


Figura 8-38 Dermatite seborreica de um adulto com extenso acometimento em todos os locais característicos.



Figura 8-39 Dermatite seborreica pode aparecer em indivíduos predispostos quando estes deixam a barba crescer.



Figura 8-40 A dermatite seborreica se estendeu da área do bigode até a base do sulco nasolabial.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

A dermatite seborreica é uma das manifestações cutâneas mais comuns da AIDS. O início geralmente ocorre antes dos sintomas de AIDS. A gravidade da dermatite seborreica se correlaciona com a gravidade da deterioração imunológica.

TRATAMENTO DA DERMATITE SEBORREICA

XAMPUS. O tratamento consiste em lavagem frequente de todas as áreas afetadas, incluindo o rosto e o tórax, com xampu antisseborreico. Sabonetes de zinco (Head & Shoulders® xampu, ZNP® barra), loções de selênio (Head & Shoulders® cuidado intensivo, Selsun®), xampu de ciclopirox a 1%, coaltar (Tarsum®,T/Gel®) ou ácido salicílico (T/Sal®) eliminam a atividade e mantêm a remissão.

ESTEROIDES TÓPICOS. As áreas inflamadas respondem rapidamente aos cremes de corticoides tópicos dos grupos V a VII. Loções de corticosteroides devem ser aplicadas no couro cabeludo duas vezes ao dia. Os pacientes devem ser alertados de que os corticosteroides tópicos não devem ser utilizados como terapia de manutenção.

A loção Derma-Smoothe/FS® (óleo de amendoim, óleo mineral, fluocinolona acetonida a 0,01%) é um corticosteroide tópico eficaz que pode ser aplicado em todo o couro cabeludo e ocluído com uma touca de banho. O couro cabeludo é umedecido antes da aplicação. O tratamento deve ser repetido toda noite por 1 a 3 semanas até que o prurido e a descamação sejam controlados. As escamas são completamente removidas em 1 a 3 semanas, e xampus de coaltar como T/Gel® ou Tarsum® são usados como manutenção. Recorrências periódicas são tratadas de maneira semelhante.

Tanto o pimecrolimus a 1% quanto o cetoconazol são eficazes no tratamento da dermatite seborreica. Observa-se retorno da dermatite seborreica entre 3 e 8 semanas após a suspensão do pimecrolimus. Pode ocorrer uma dermatite rosaceiforme como complicação do tratamento da dermatite seborreica facial com creme de pimecrolimus a 1%.

MEDICAÇÕES ANTIFÚNGICAS. A aplicação de cetoconazol (Nizoral® creme) ou ciclopirox olamina (Loprox® creme ou gel) uma ou duas vezes por dia é eficaz mesmo nos casos mais difusos e difíceis. Pacientes com doença disseminada acometendo a face, orelhas, tórax e parte superior do dorso podem agora ser tratados de maneira eficaz utilizando ciclopirox ou cetoconazol para melhorar as escamas e o eritema. Curiosamente, a dermatite seborreica leve da face pode não responder tão bem e necessita da adição de um corticosteroide tópico do grupo V ao VII ou de pimecrolimus a 1%.

ANTIFÚNGICOS ORAIS. Itraconazol oral, inicialmente 200 mg/dia na primeira semana, seguido de terapia de manutenção com dose única de 200 mg a cada 2 semanas, foi benéfico em pacientes com dermatite seborreica moderada a grave. A terapia de manutenção levou apenas a uma melhora adicional discreta. *PMID: 18669136.* Fluconazol 300 mg em dose única semanal por 2 semanas promove uma melhora marginal e estatisticamente insignificante no tratamento da dermatite seborreica. *PMID: 17645378.*

Descamação densa e difusa do couro cabeludo pode ser tratada com Derma-Smoothe/FS lotion (óleo de amendoim, óleo mineral, fluocinolona acetonida 0,001%) ou LCD 10% em óleo Nívea® como previamente descrito para o tratamento de crianças pequenas. Os produtos devem ser aplicados ao deitar, cobrindo o couro cabeludo com uma touca de banho. O tratamento é repetido diariamente durante cerca de 1-3 semanas. Xampus são usados como terapia de manutenção.

OUTROS TÓPICOS. Sulfacetamida (loção capilar de tratamento Carmol®) aplicada uma ou duas vezes por dia diariamente pode ser muito eficaz para doença ativa, especialmente na presença de pústulas. O gel de metronidazol a 0,75% ou a 1% tem eficácia comparável ao creme de cetoconazol no tratamento da dermatite seborreica facial. *PMID: 17309456.*

PITIRÍASE RÓSEA

A pitiríase rósea (PR) é uma erupção cutânea autolimitada, de etiologia desconhecida, comum, benigna, em geral assintomática. Há alguma evidência de que o herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) possa estar envolvido. Pequenas epidemias ocorreram em instituições fechadas e bases militares. Existem casos temporalmente agrupados. *PMID: 15967925*. A incidência em homens e mulheres varia em diferentes estudos. Mais de 75% dos pacientes têm entre 10 e 35 anos, com média de idade de 23 anos, variando de 4 meses a 78 anos. Dois por cento dos pacientes apresentam recorrência. A incidência da doença é maior nos meses mais frios. Vinte por cento dos pacientes apresentam história recente de infecção aguda com fadiga, cefaleia, dor de garganta, linfadenite e febre. A doença pode ser mais comum nos pacientes atópicos. Em 68,8% dos casos há relato de infecção do trato respiratório superior antes do aparecimento das lesões de pele. Na gravidez, PR prenuncia parto prematuro com hipotonia neonatal e mesmo morte fetal, especialmente se ela se desenvolve nas primeiras 15 semanas de gestação. *PMID: 18489054*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A pitiríase rósea tem várias características únicas, porém existem variações no seu padrão; estas variações podem criar confusão entre pitiríase rósea e sífilis secundária, psoríase gutata, exantemas virais, tinha, eczema numular e farmacodermias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Tipicamente, o medalhão, uma lesão oval única de 2 a 10 cm de diâmetro, aparece subitamente em 17% dos pacientes. Pode ocorrer em qualquer lugar, porém é mais frequentemente localizado no tronco e na parte proximal dos membros. O medalhão apresenta as mesmas características das lesões ovais subsequentes. Nesta fase, muitos pacientes estão convictos de que têm uma micose.

Após alguns dias a muitas semanas do aparecimento da lesão inicial (média de 7 a 14 dias), a doença entra na fase eruptiva. Aparecem lesões menores, que alcançam seu número máximo em 1 a 2 semanas (Fig. 8-41). Normalmente são limitadas ao tronco e à parte proximal dos membros, mas em casos extensos podem atingir braços, pernas e face (Fig. 8-42). Uma distribuição inversa, envolvendo principalmente as extremidades, é vista em 6% dos pacientes. As lesões são tipicamente benignas e concentradas na parte inferior do abdome (Fig. 8-43). As lesões individuais são de cor rosa-salmão em brancos e hipercrômicas em negros. Muitas das lesões precoces são pápulas, mas na maioria dos casos aparecem placas ovais de 1 a 2 cm (Fig. 8-44). Uma descamação fina, enrugada, cor da pele, permanece aderida na borda da lesão, formando o característico anel de descamação, chamado colarete de descamação (Fig. 8-45). O maior eixo das lesões ovais é orientado ao longo das linhas da pele. Numerosas lesões no dorso, orientadas ao longo das linhas da pele, lembram a aparência de galhos de pinheiro inclinados, o que explica a denominação "distribuição em árvore de Natal". O número de lesões varia de poucas a centenas.



Figura 8-41 Pitiríase rósea. O medalhão está presente na mama. Lesões subsequentes normalmente começam na região inferior do abdome.



Figura 8-42 Pitiríase rósea. A erupção está plenamente desenvolvida 2 semanas após seu início.

PITIRÍASE RÓSEA



Figura 8-43 As lesões são tipicamente concentradas na região inferior do abdome.



Figura 8-44 Encontram-se tanto pequenas placas ovais quanto pequenas pápulas, múltiplas. Ocasionalmente a erupção consiste apenas em pequenas pápulas.



Figura 8-45 Um anel de descamação cor da pele (colarete de escamas) permanece aderido à borda interna da placa.



Figura 8-46 Pitiríase rósea. Lesões papulares podem ser vistas em crianças, gestantes e negros.



Figura 8-47 Pitiríase rósea. Lesões papulares podem ser as predominantes em crianças.

Em alguns casos, predominam outros tipos de lesões. A variedade papular é mais comum em crianças pequenas, gestantes, e negros (Figs. 8-46 e 8-47). Raramente, observa-se em lactentes e crianças lesões vesiculares e purpúricas. Lesões eczematizadas podem ser vistas em 5,4% dos casos. Raramente as lesões parecem cobrir toda a superfície corporal (Fig. 8-48). Foram descritas algumas variedades de lesões orais.

A maioria das lesões é assintomática, embora muitos pacientes se queixem de prurido leve transitório. Prurido grave pode acompanhar erupções inflamatórias extensas. A doença se cura espontaneamente em 1 a 3 meses. Pode ocorrer pigmentação pós-inflamatoria, principalmente em negros. As crianças negras americanas apresentam envolvimento facial mais comum (30%) e mais lesões de couro cabeludo (8%) do que as usualmente descritas em populações brancas. Lesões papulosas ocorrem em um terço dos casos. A doença se resolve dentro de 2 semanas em cerca de metade dos pacientes negros. Hiperpigmentação residual é vista em 48% dos negros. Hipopigmentação ocorre em 29% dos negros com lesões puramente papulosas ou papulovesiculosas. *PMID: 17485628.*

DIAGNÓSTICO

O observador experiente pode confiar na impressão clínica para dar o diagnóstico. Pode-se excluir *tinea* por exame micológico direto com hidróxido de potássio. Sífilis secundária pode ser indistinguível da pitiríase rósea, especialmente se não houver medalhão. Se não for possível fazer o diagnóstico clínico, deve-se solicitar sorologia para sífilis. A biopsia pode ser útil nos casos atípicos. Ela revela extravasamento de eritrócitos na derme papilar e células disceratóticas dentro da derme. Pitiríase rósea também pode ser mimetizada por psoríase e eczema numular.

CONDUTA

Não se sabe se a pitiríase rósea é contagiosa ou não. A doença é benigna e autolimitada e não parece afetar o feto; portanto, o isolamento é desnecessário. Em um estudo, usou-se estearato de eritromicina oral diário (1 g dividido em quatro doses iguais por 2 semanas em adultos e 25 a 40 mg/kg em quatro doses em crianças) para tratamento da PR. Nesse estudo, 33 pacientes obtiveram resposta completa em 2 semanas, quatro pacientes apresentaram desaparecimento da lesão no final da sexta semana, e oito pacientes não responderam. Um estudo mais recente relatou que a eritromicina não foi eficaz. *PMID: 18246696.* Corticosteroides tópicos do grupo V e anti-histamínicos orais podem ser usados conforme necessário para aliviar o prurido. Nos raros casos extensos, com prurido intenso, podem ser usados 20 mg de prednisona duas vezes ao dia por 1 a 2 semanas. A exposição solar direta acelera a involução de lesões individuais, enquanto as lesões de áreas fotoprotegidas, como por baixo da roupa de banho, permanecem. A luz ultravioleta B (UVB) administrada em cinco sessões eritemogênicas diárias consecutivas resulta em diminuição do prurido e acelera o desaparecimento das lesões. O tratamento é mais eficaz quando iniciado na primeira semana da erupção. Fototerapia com UVB cinco vezes na semana por 2 semanas resulta em menor gravidade da doença durante o período de tratamento. Entretanto, o prurido e o curso da doença permaneceram inalterados. A possível associação de herpesvírus humano 6 (HHV-6) e HHV-7 e pitiríase rósea sugere que medicações sistêmicas direcionadas contra o HHV possam acelerar a recuperação de pacientes com pitiríase rósea. Em um estudo, os pacientes foram tratados com aciclovir oral por 1 semana (800 mg cinco vezes ao dia). As lesões clarearam em 18,5 dias nos pacientes tratados e em 37,9 dias no grupo-placebo. A melhora foi alcançada em 17,2 dias nos pacientes tratados na primeira semana de início e em 19,7 dias nos pacientes tratados após. *PMID: 16384760*

PITIRÍASE RÓSEA



Figura 8-48 Uma erupção extensa e rara. A erupção é concentrada na área mais frequentemente acometida (pescoço, tronco e virilha).

LÍQUEN PLANO

O líquen plano (LP) é um padrão de reação inflamatório ímpar, de etiologia desconhecida, que afeta a pele e as membranas mucosas. A idade média de início é de 40,3 anos em homens contra 46,4 anos em mulheres. A erupção inicial melhora em 1 ano em 68% dos pacientes, porém em 49% a erupção recorre. Embora possa acometer qualquer idade, é rara em crianças menores de 5 anos. Aproximadamente 10% dos pacientes têm história familiar positiva. Isto corrobora a hipótese de que os fatores genéticos têm importância etiológica. A doença hepática é um fator de risco para LP, embora seja um marcador inespecífico. Líquen plano oral e cutâneo pode ser associado a hepatite crônica ativa pelo vírus da hepatite C (HCV). O vírus pode ter um potencial papel patogênico se replicando no tecido cutâneo e desencadeando líquen plano em pacientes geneticamente suscetíveis infectados pelo HCV. Em um estudo, não se achou associação entre estado de portador do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbsAg) e LP. *PMID: 18693602*. Outro estudo demonstrou que não existe associação clara entre líquen plano oral e doença crônica pelo HCV. *PMID: 17625433*.

Existem várias formas clínicas, e o número de lesões varia de poucas pápulas crônicas a doença aguda generalizada (Tabela 8-9).

Erupções por drogas (p. ex., ouro, cloroquina, metildopa, penicilamina), exposição química (processamento de filmes), infecções bacterianas (sífilis secundária) e pós-transplante de medula óssea (reação enxerto-*versus*-hospedeiro) que tem aparência similar são referidos como liquenoides.

Tabela 8-9 Vários Padrões de Líquen Plano

Vários padrões de líquen plano	Lugares mais comuns
Actínico	Áreas fotoexpostas
Anular	Tronco, genitália externa
Atrófico	Qualquer área
Ulceroerosivo	Plantas dos pés, boca
Folicular (líquen plano pilar)	Couro cabeludo
Pequenas pápulas gutatas (numerosas)	Tronco
Hipertrófico	Membros inferiores (especialmente tornozelos)
Linear	Zosteriforme (perna), área arranhada
Doença ungueal	Unhas
Papular (localizado)	Superfície flexora (antebraços e pulsos)
Vesiculobolhoso	Membros inferiores, boca

LESÕES PRIMÁRIAS

A morfologia e distribuição das lesões são características (Fig. 8-49). As características clínicas do líquen plano podem ser memorizadas pelos cinco Ps do líquen plano: *p*ápulas *p*urpúricas, *p*oligonais, *p*ruriginosas, *planas*. A lesão primária é uma pápula plana de 2-10 mm com borda irregular angulada (pápula poligonal). A inspeção cuidadosa revela em sua superfície delicadas linhas esbranquiçadas entrecruzadas, reticuladas (estrias de Wickham), que podem ser acentuadas por uma gota de óleo (Figs. 8-50 e 8-51). Histologicamente, as estrias de Wickham correspondem a áreas de espessamento epidérmico.

As lesões recentes são branco-rosadas, porém ao longo do tempo assumem um halo peculiar purpúrico, ou violáceo, com brilho de cera característico. As lesões que persistem por meses podem se tornar mais espessas e de cor vermelho-profundo (líquen plano hipertrófico). As pápulas se agregam em diferentes padrões. Estes padrões geralmente são agregados ao acaso, mas podem ser anulares, difusamente papulosos (gutata), ou lineares, aparecendo em resposta a uma escoriação (fenômeno de Koebner). Raramente, uma linha de pápulas pode se estender ao longo de uma extremidade. Vesículas ou bolhas podem aparecer sobre lesões preexistentes ou em pele normal. Muitos pacientes apresentam pigmentação acastanhada nas áreas afetadas que podem persistir por anos após a melhora da erupção.



Figura 8-49 Líquen plano. Uma lesão característica de pápulas planas, poligonais, purpúricas, apresentando linhas esbranquiçadas, rendilhadas, entrecruzadas (estrias de Wickham) na superfície.

LÍQUEN PLANO



A lesão elementar é uma pápula plana com bordas irregulares, anguladas (pápulas poligonais).



Um exame mais próximo da superfície mostra um padrão rendilhado, reticulado, de linhas esbranquiçadas entrecruzadas (estrias de Whickham), aqui acentuadas por uma gota de óleo de imersão.

Figura 8-50 Lesões elementares.



Um grande número de lesões purpúricas policíclicas nos punhos.



O óleo acentua as esbranquiçadas e rendilhadas estrias de Wickham e ajuda a confirmar o diagnóstico clínico.

Figura 8-51 Lesões localizadas.

Pápulas localizadas

As pápulas são mais comumente localizadas nas superfícies flexoras dos punhos e antebraços, nas pernas imediatamente acima dos tornozelos (Figs. 8-52 e 8-53), e na região lombar. O prurido é variável; 20% dos pacientes com líquen plano não referem prurido. Alguns pacientes com envolvimento generalizado têm sintomas mínimos, enquanto outros apresentam prurido intolerável. O curso é imprevisível. Alguns pacientes têm remissão espontânea em alguns meses, mas a forma papulosa localizada, mais frequente, tem curso crônico com duração média de 4 anos. Muitos pacientes apresentam coloração persistente por muitos anos após a melhora da erupção.

Líquen plano hipertrófico

Este é o segundo padrão cutâneo de erupção mais comum, e pode acometer qualquer área do corpo, porém é tipicamente encontrado nas regiões pré-tibiais e tornozelo (Figs. 8-54 e 8-56). Após um longo período, estas pápulas perdem suas características originais e tornam-se confluentes na forma de placas arredondadas a alongadas (em faixa), castanho-avermelhadas a purpúricas, espessas, com superfície rugosa a verrucosa. As lesões persistem por meses ou anos, em média por cerca de 8 anos, e podem ser perpetuadas pela coçadura. Após a melhora das lesões, permanece uma pigmentação marrom-escura.

Líquen plano generalizado e erupções liquenoides por drogas

O líquen plano pode ocorrer subitamente como uma erupção generalizada intensamente pruriginosa (Fig. 8-55). Inicialmente, as pápulas são punctiformes, numerosas e isoladas. As pápulas podem permanecer discretas ou tornarem-se confluentes como grandes placas finas, eczematosas, eritematosas. Conforme a doença melhora, permanece uma pigmentação pós-inflamatória característica, difusa, castanho-escura. A erupção dura em média 8 meses, antes da resolução espontânea. As erupções liquenoides por drogas frequentemente são deste tipo difuso. Nos primeiros dias pode ocorrer febre baixa, e as lesões surgem no tronco, extremidades e parte inferior do dorso. A doença é raramente vista na face ou no couro cabeludo e é rara nas palmas e plantas. Pode haver piora do quadro após exposição solar.

Líquen plano das palmas e plantas

O líquen plano palmoplantar geralmente ocorre como fenômeno isolado, mas pode ocorrer simultaneamente a doença de outras áreas. As lesões diferem das lesões clássicas de líquen plano nas quais as pápulas são maiores e agregam-se em placas semitranslúcidas com superfície globular lembrando cera (Fig. 8-57). O prurido pode ser intolerável. Pode haver ulceração e as lesões dos pés podem ser tão resistentes ao tratamento que há necessidade de excisão cirúrgica e enxerto. A doença pode permanecer indefinidamente.

Líquen plano folicular

O líquen plano folicular também é conhecido com líquen plano pilar. As lesões se localizam no folículo piloso e podem ocorrer isoladas ou em associação com líquen plano papular. O líquen plano pilar manifesta-se como projeções foliculares pontuais e hiperceratóticas, sendo a forma mais comum de líquen plano encontrada no couro cabeludo, onde lesões papulosas raramente são observadas. Ocorre perda de cabelo e esta pode ser permanente caso a doença seja ativa o suficiente para causar fibrose. O líquen plano pilar é uma causa de alopecia cicatricial. Pacientes com alopecia cicatricial devem ser avaliados histologicamente e com imunofluorescência direta. As anormalidades na imunofluorescência diferem das encontradas no líquen plano papular, sugerindo que o líquen plano pilar e o líquen plano são duas doenças distintas.



Figura 8-52 Líquen plano localizado. As pápulas se tornam mais espessas e confluentes com o tempo.



Figura 8-53 Máculas hiperpigmentadas podem ocorrer após a regressão da doença ativa. Essa pigmentação em geral é permanente.

LÍQUEN PLANO



Figura 8-54 Líquen plano hipertrófico. Placas marrom-avermelhadas, espessas, mais frequentes na parte inferior das pernas.



Figura 8-55 Líquen plano generalizado. Lesões discretas (gutatas) variam de 1 mm a 1 cm de diâmetro. Essa erupção disseminada ocorreu após o início de antimaláricos.



Figura 8-56 Líquen plano hipertrófico confluente. As lesões são extremamente pruriginosas.



Figura 8-57 Líquen plano palmar. As pápulas são grandes e se tornam agregadas.



Figura 8-58 Líquen plano de membranas mucosas. Um padrão esbranquiçado e rendilhado está presente na mucosa oral. (Cortesia de Gerald Shklar, BSc, DDS, MS, Harvard School of Dental Medicine.)

Líquen plano oral e genital

Líquen plano oral (LPO) pode ocorrer sem doença cutânea. É raro iniciar antes da meia-idade; a idade média de início é na sexta década. As mulheres são mais acometidas que os homens, na proporção de 2:1. Envolvimento de membranas mucosas é observado em mais de 50% dos pacientes com líquen plano cutâneo (Figs. 8-58, 8-59 e 8-60). A localização mais comum do LPO é a mucosa bucal (80% a 90%), seguida pela língua (30% a 50%) (Fig. 8-58). Existem dois graus de gravidade. A forma mais comum é não erosiva, geralmente assintomática, rendilhada ou dendrítica, esbranquiçada, vista na mucosa bucal; com o tempo podem surgir pápulas e placas. A cavidade oral sempre deve ser examinada quando se suspeita do diagnóstico de líquen plano. A presença deste padrão dendrítico é uma sólida evidência para o diagnóstico de líquen plano cutâneo.

A forma mais difícil é o líquen plano erosivo da mucosa oral (Fig. 8-59). Ulcerações localizadas ou extensas podem envolver qualquer área da cavidade oral. Candidíase foi encontrada em 17% a 25% dos casos ulcerados e não ulcerados de líquen plano. Carcinoma de células escamosas oral se desenvolveu em 0,8% dos pacientes em lugares previamente diagnosticados pelo exame clínico como sendo líquen plano eritematoso ou erosivo.

Lesões superficiais e erosivas são menos frequentemente encontradas na glande peniana (Fig. 8-61), região vulvovaginal (Fig. 8-62) e ânus.

Um estudo demonstrou que não existe associação clara entre LPO e doença crônica pelo vírus da hepatite C. *PMID: 17625433*

Líquen plano vaginal erosivo

O líquen plano usualmente envolve a pele e cavidade oral, mas a lesão erosiva vaginal pode ser o primeiro sinal. O líquen plano pode ser a causa mais comum de vaginite descamativa. Existem surtos e remissões parciais sem tendência à resolução completa. Há acentuada fragilidade vaginal e enantema (Fig. 8-62). Pode ocorrer aglutinação dos lábios menores, e aderências vaginais tornam a paciente incapaz de realizar o ato sexual. A histologia vaginal pode ser inespecífica, mostrando apenas perda do epité-



Figura 8-59 Líquen plano oral erosivo. Ulcerações localizadas ou extensas podem acometer qualquer área da cavidade oral.



Figura 8-60 Líquen plano da língua. A superfície é avermelhada e lisa com perda das papilas. Estrias brancas são uma característica quase constante. *Candida* tem uma aparência semelhante.

lio. Uma biopsia realizada de área hiperceratótica esbranquiçada na pele do lábio pode fornecer evidências histológicas mais adequadas. Descamação vaginal não está associada a líquen escleroso. Corticosteroides tópicos e orais são o tratamento mais eficaz. Tacrolimus tópico (Protopic® pomada) ou pimecrolimus (Elidel® creme) podem ser eficazes. Alguns pacientes respondem à dapsona. Muitos outros agentes sistêmicos foram usados. Gel de *aloe vera* é um tratamento seguro e eficaz para pacientes com líquen plano vulvar. *PMID: 18940117*

A síndrome vulvovaginal-gengival é uma variante de líquen plano mucoso caracterizada por erosões e descamação da vulva, vagina e gengiva. Líquen plano gengival está presente em todos os pacientes e se caracteriza por erosões, eritema e lesões brancas reticuladas. O líquen plano vulvovaginal também apresenta erosões na maioria dos pacientes. Uso simultâneo de várias drogas normalmente é necessário para se obter um controle adequado. Estrogênio não é eficaz.

Unhas

As alterações ungueais frequentemente acompanham o líquen plano generalizado, mas podem ocorrer como única manifestação da doença. Cerca de 25% dos pacientes com LP ungueal apresentam LP em outros locais antes ou após o aparecimento das lesões ungueais. LP ungueal normalmente aparece durante a quinta ou sexta década de vida. As alterações incluem depressões lineares proximais a distais ou estrias e destruição completa ou parcial da lâmina ungueal. O desenvolvimento de destruição precoce e grave da matriz ungueal caracteriza um pequeno subgrupo de pacientes com LP ungueal. A observação por longos períodos demonstra que o dano permanente à matriz ungueal é raro mesmo em pacientes com envolvimento difuso da matriz (Fig. 25-10). Foi descrito um caso tratado com gel de tazaroteno tópico e gel de clobetasol. *PMID: 17373179*

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito clinicamente, mas a biopsia da pele elimina qualquer dúvida. A imunofluorescência direta pode ajudar a estabelecer o diagnóstico. A pele mostra depósitos globulares de IgG, IgM, IgA e complemento. Quase todos os pacientes apresentam depósitos de fibrina e fibrinogênio na zona da membrana basal, em um padrão linear, presentes em lesões orais e cutâneas. Não foram encontrados anticorpos circulantes; portanto, a imunofluorescência indireta é negativa.



Figura 8-61 Líquen plano do pênis. Um padrão rendilhado e esbranquiçado, idêntico ao visto na mucosa oral.



Figura 8-62 Líquen plano erosivo vaginal. Todo o trato vaginal está envolvido nesse grave caso.

Tratamento

TRATAMENTO PARA O LÍQUEN PLANO CUTÂNEO

Corticosteroides tópicos. Os corticosteroides tópicos dos grupos I e II (aplicados duas vezes ao dia em creme ou pomada) são utilizados como tratamento inicial para doença localizada. Eles aliviam o prurido, mas as lesões regridem lentamente. Oclusão plástica aumenta a eficácia dos corticosteroides tópicos.

Corticosteroides intralesionais. A triancinolona acetonida (Kenalog® 5 a 10 mg/ml) pode reduzir as lesões hipertróficas localizadas nos punhos e parte inferior das pernas. A infiltração pode ser repetida a cada 3 ou 4 semanas.

Corticosteroides sistêmicos. O líquen plano generalizado intensamente pruriginoso responde à corticoterapia oral. Para adultos, um ciclo de 2 a 4 semanas de prednisona, 20 mg duas vezes ao dia, normalmente é suficiente para induzir a regressão da doença. Para diminuir as chances de recorrência, é aconselhável reduzir a dose gradativamente ao longo de 3 semanas.

Acitretina. Um grande estudo demonstrou que a acitretina é uma alternativa aceitável e eficaz para casos graves de líquen plano. Um número significativamente alto de pacientes (64%) demonstrou regressão das lesões ou melhora acentuada quando tratado com 30 mg/dia de acitretina, comparado com placebo (13%). *PMID: 1829465*. Na fase aberta do estudo, ao longo das 8 semanas seguintes, o grupo previamente tratado com placebo respondeu de maneira favorável (83%) a acitretina.

Azatioprina. A azatioprina pode ser um tratamento poupador de corticoide eficaz para o líquen plano generalizado. A azatioprina isolada é uma opção terapêutica, principalmente quando existem fatores de risco para o uso de corticosteroides.

Ciclosporina. Pacientes com líquen plano grave, crônico, foram tratados de maneira bem-sucedida com ciclosporina (6 mg/kg/dia). Notou-se uma resposta na 4ª semana, e a regressão completa foi alcançada após 8 semanas de tratamento. Não foram observados efeitos adversos significativos. Os pacientes sustentaram a remissão por até 10 meses após o tratamento.

Anti-histamínicos. Anti-histamínicos como hidroxizina, 10 a 25 mg a cada 4 horas, podem proporcionar alívio do prurido.

Fototerapia. O PUVA (psoraleno + UVA) e a UVB de faixa ampla ou estreita são tratamentos eficazes para o líquen plano sintomático generalizado. Pode não ser necessária terapia de manutenção uma vez que haja regressão completa das lesões.

Pomada de tacrolimus. Líquen plano ulcerativo plantar pode responder à pomada de tacrolimus a 0,1%. *PMID: 18477162*

TRATAMENTO PARA O LÍQUEN PLANO DE MEMBRANAS MUCOSAS

O líquen plano oral e vaginal pode ter um curso arrastado por anos. O tratamento é desafiador. A maioria dos tratamentos é ineficaz por conta de diagnósticos equivocados. Deve-se considerar a realização de biopsia para confirmar o diagnóstico. A maioria dos pacientes é assintomática e não necessita tratamento. A maioria das formas sintomáticas de doença é do tipo erosivo e atrófico, os quais podem requerer tratamento sistêmico. Os tratamentos mais eficazes são cursos curtos de corticosteroides via oral (prednisona) e corticosteroides tópicos de alta potência.

Tacrolimus e pimecrolimus. Tacrolimus tópico (Protopic® pomada a 0,1% e a 0,03%) e pimecrolimus (Elidel® creme), que são imunomoduladores aprovados para uso na dermatite atópica, também foram descritos como sendo eficazes para o tratamento do líquen plano erosivo. Pode ser necessário tratamento por longos períodos. Já foi descrito níveis sanguíneos elevados de pimecrolimus. *PMID: 17438179*. Devido ao risco de transformação neoplásica dessas lesões e da natureza imunossupressora dos inibidores da calcineurina, os pacientes devem ser acompanhados de perto. A medicação também pode ser obtida misturando-se pó de tacrolimus em orobase a 0,1%.

Corticosteroides. Essas medicações normalmente são o tratamento inicial do líquen plano oral. Aplicação tópica de corticosteroides (proprionato de clobetasol, fluocinonida, fluocinolona acetonida, triancinolona acetonida [Kenalog®]) em base adesiva (orobase) é segura e eficaz. O gel de fluocinolona acetonida a 0,1% é uma alternativa segura e eficaz à fluocinolona acetonida em orobase a 0,1%. O proprionato de clobetasol em orobase é mais eficaz que a pomada de fluocinonida para doença vesiculoerosiva oral. Não se friccionam as formulações em orobase; elas simplesmente são aplicadas sobre a lesão. A massagem da base cremosa especial resulta em perda da adesividade. A aplicação tópica de gel de fluocinonida à gengiva e à mucosa bucal por um período de 3 semanas em pacientes com líquen plano erosivo não produziu supressão adrenal. Pode ocorrer candidíase aguda durante o tratamento, mas esta responde aos antifúngicos tópicos.

A infiltração intralesional submucosa de corticosteroides, em uma única aplicação de 0,5 a 1,0 ml de acetato de metilprednisolona (Depo-Medrol® 40 mg/ml), pode ser suficiente para melhorar o líquen plano oral erosivo em 1 semana. A prednisona controla a doença de maneira rápida e eficaz, mas pode haver recorrência quando a dose é diminuída.

***Gel de* aloe vera.** O gel de *aloe vera* leva à melhora clínica e sintomática do LPO. *PMID: 18093246*

Pode-se tentar dapsona (50 a 150 mg/dia) caso os tratamentos médicos conservadores tenham falhado.

O sulfato de hidroxicloroquina, na dose de 200 a 400 mg diários, é útil no líquen plano oral. Ocorre alívio da dor e do eritema após 1 a 2 meses; as erosões necessitam de 3 a 6 meses antes de cicatrizarem.

Azatioprina A azatioprina é muito eficaz no controle do líquen plano oral e deve-se considerá-la nos casos resistentes e debilitantes (veja p. 302)

Micofenolato mofetil. O micofenolato mofetil em doses de 100 a 2.000 mg/dia é descrito como eficaz no tratamento do líquen plano oral erosivo (veja p. 298). *PMID: 17243970*.

LÍQUEN ESCLEROSO E ATRÓFICO

O líquen escleroso e atrófico (LEA) é uma doença crônica cutânea, incomum, porém peculiar, de origem desconhecida.

Existe alguma evidência de que a *Borrelia burgdorferi* ou outras cepas similares estejam envolvidas no desenvolvimento, ou desencadeamento, desta doença. *PMID: 18490585.* Os casos em mulheres superam os casos em homens em 10:1. Embora o tronco e as extremidades possam estar afetados, a doença tem predileção pela vulva, área perianal e virilha. A maioria das lesões aparece espontaneamente, embora algumas possam ser induzidas por trauma ou radiação (fenômeno de Koebner).

À primeira vista, o LEA pode ser confundido com morfeia gutata, líquen plano, ou lúpus eritematoso discoide. A diferença torna-se evidente em inspeção mais detalhada que revela as características da superfície. As lesões precoces são pápulas pequenas, lisas, róseas ou marfim, planas, levemente elevadas. Aparecem tampões foliculares ceratósicos branco-acastanhados; essa característica é chamada de "delling" (Figs. 8-63 e 8-64). O "delling" não é observado no líquen plano ou na morfeia. Com o tempo, grupos de pápulas podem coalescer para formar pequenas placas ovais amorfas ou resplandecentes, lisas, brancas, atróficas, com superfície enrugada (Fig. 8-58). Histologicamente parece que a área de interface entre a derme e a epiderme foi desfeita. A epiderme sobreposta, sem suporte, fina e atrófica, se contrai, dando a aparência apergaminhada (Fig. 8-65).



Figura 8-63 Líquen escleroso e atrófico. Lesões precoces são pápulas cor de marfim, planas, levemente elevadas, com tampões foliculares.



Figura 8-64 As lesões papulares, como as ilustradas na Figura 8-63, coalescem para formar placas atróficas com superfície enrugada. Tampões foliculares queratósicos brancos a castanhos.



Figura 8-65 Líquen escleroso e atrófico. A epiderme é fina e atrófica e dá a aparência de papel de seda enrugado quando comprimida.



Figura 8-66 Líquen escleroso e atrófico. Uma placa branca, atrófica, envolve a vagina e reto (padrão em fechadura invertida).

LESÕES ANOGENITAIS EM MULHERES

Na maior parte dos casos, as lesões anogenitais são características. Todos os padrões seguintes podem estar presentes em um mesmo indivíduo. O primeiro é uma placa branca atrófica com a forma de vidro de relógio ou fechadura invertida, envolvendo a vagina e o reto (Figs. 8-66 e 8-67). Este padrão característico é visto em mulheres pré-púberes (Fig. 8-68) e adultas. As lesões podem se estender por toda a vulva, dando aparência branco-perolada, ou permanecer localizada necessitando de biopsia para confirmar o diagnóstico. Os sintomas mais comuns são prurido vulvar e dispareunia. Também são comuns disúria e dor para defecar.

LÍQUEN ESCLEROSO E ATRÓFICO PRÉ-PUBERAL

O LEA pré-puberal pode ocorrer em bebês e se resolve sem sequelas em cerca de dois terços dos casos durante ou logo após a menarca, deixando uma área hiperpigmentada acastanhada na área da pele que já foi branca e atrófica. Uma manifestação ocasional do LEA da infância é a púrpura vulvar. Ela simula abuso sexual e leva a falsas acusações e investigações. A doença persiste em cerca de um terço dos pacientes.



Figura 8-67 Líquen escleroso e atrófico da vulva (craurose vulvar). As áreas com sulcos estão atróficas e enrugadas, o lábio está hiperpigmentado, e o introito está contraído e ulcerado.



Figura 8-68 Líquen escleroso e atrófico. O LEA pré-puberal tipicamente acomete as regiões vulvar e retal. Ocorre remissão espontânea em mais de dois terços dos pacientes.

Lesões intertriginosas (de dobras) envolvem a virilha e a área anal, sofrendo maceração e fricção. A pele afetada é delicada, fina, branca e enrugada, e sofre erosões tornando-se hemorrágica, simulando intertrigo por *Candida* ou irritativo. As lesões podem ser precedidas por bolhas.

LÍQUEN ESCLEROSO E ATRÓFICO DO ADULTO

O LEA vulvar é um problema aflitivo. Tipicamente, a forma do adulto aparece após a menopausa e tem longa duração. As lesões coçam e mostram evidência de escoriações. A doença é crônica e dolorosa, e interfere com a atividade sexual. O tecido frágil, atrófico, fino, apergaminhado, sofre erosão, torna-se macerado e cicatriza lentamente. Ciclos repetidos de erosão e cicatrização levam a contração e estenose do introito vaginal e atrofia, e enrugamento do clitóris e pequenos lábios (Fig. 8-67). Pode estar presente uma secreção aquosa. Carcinoma espinocelular foi descrito em cerca 3% dos pacientes com LEA crônico, principalmente do clitóris e pequenos lábios. Deve-se avaliar biopsia em lesões que se apresentem brancas e elevadas (leucoplaquia), fissuradas ou ulceradas, ou que não respondam ao tratamento clínico.

LÍQUEN ESCLEROSO E ATRÓFICO DO PÊNIS

ADULTOS. O LEA do pênis do adulto (balanite xerótica obliterante) pode apresentar-se como balanite recorrente, que pode ser intensificada pela relação sexual; o corpo do pênis raramente está envolvido. As placas brancas e atróficas ocorrem na glande e no prepúcio, sofrendo erosões e cicatrização com contração (Figs. 8-69, 8-70 e 8-71). A maioria dos pacientes não foi circuncidada. O LEA pode ser causado por oclusão crônica. O acometimento do meato uretral pode levar a constrição. A incidência de alterações neoplásicas entre os pacientes com LEA varia de 2,3% a 8,4%. *PMID: 18374473*. Parece existir associação entre o carcinoma espinocelular (CEC) do pênis e a presença de LEA. Cinquenta por cento dos pacientes com CEC estudados possuíam história clínica ou evidência histológica de LEA. A apresentação clínica de LEA ou a necessidade de circuncisão podem preceder o aparecimento do CEC em muitos anos.

MENINOS. Pensava-se que o LEA em meninos era raro, porém relatos recentes sugerem que ele foi negligenciado no passado. A maioria dos meninos tem entre 4 e 12 anos de idade no início do quadro. Praticamente todas as crianças apresentaram fimose severa em um pênis anteriormente distensível, com esclerose ou cicatrização evidente próximo à extremidade do prepúcio. A púrpura é uma manifestação ocasional de LEA pediátrico. Púrpura genital também é um sinal de abuso sexual.



Figura 8-69 O envolvimento do corpo de pênis é menos comum. Aqui nota-se uma lesão anular esclerótica em expansão envolvendo a glande e o corpo do pênis.



Figura 8-70 Líquen escleroso e atrófico do pênis (balanite xerótica obliterante). A glande é lisa, branca e atrófica. Erosões são encontradas no prepúcio.



Figura 8-71 Lesões normalmente são restritas à glande e ao prepúcio.

MANEJO

Em geral, o diagnóstico de LEA da pele e da vulva pode ser feito por observação clínica, porém pode ser necessária uma biopsia para confirmação. Lesões cronicamente hiperplásicas, fissuradas ou ulceradas devem ser biopsiadas para descartar CEC.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS. Os cremes de corticosteroides tópicos devem ser o tratamento inicial das lesões penianas e vulvares não complicadas de adultos e crianças. Pode ocorrer candidíase vulvar e vaginal. A aplicação de corticosteroides tópicos sem supervisão pode levar à atrofia da vulva. O uso deve ser descontinuado assim que se obtiver uma resposta favorável, e podem-se usar lubrificantes suaves diariamente para hidratar os tecidos ressecados.

CLOBETASOL. A pomada de clobetasol a 0,05% leva a um considerável alívio dos sintomas (prurido, queimação, dor, dispareunia). Os sinais clínicos de atrofia, hiperqueratose e esclerose melhoram e alterações histológicas (atrofia do epitélio, edema, infiltrado inflamatório, fibrose) são revertidas. O tratamento com propionato de testosterona a 2% é menos eficaz.

Inibidores da calcineurina. Relatos de caso e pequenos estudos clínicos relatam que o líquen escleroso genital e extragenital mostra melhora clínica e subjetiva com creme de pimecrolimus a 1% e pomada de tacrolimus a 0,1%. O esquema usado em um estudo foi pomada de tacrolimus a 0,1% aplicada duas vezes ao dia por 6 semanas, e então progressivamente reduzido em um período de mais 6 semanas. *PMID: 17225019*. Estes agentes podem reduzir a incidência de surtos, melhorar o controle da doença em longo prazo, e aumentar a qualidade de vida do paciente, especialmente nas mulheres pós-menopausa. Existe certa preocupação com o uso de inibidores da calcineurina nesta dermatose que sabidamente apresenta risco de evolução para CEC. Eles podem ser considerados nos pacientes que não apresentaram resposta aos corticoides tópicos.

Metotrexato e ciclosporina. O *metotrexato* deve ser considerado para uso em líquen escleroso cutâneo disseminado. *PMID 1850766*. Pacientes com LE vulvar refratário responderam a ciclosporina oral (3 a 4 mg/dia) por 3 meses. *PMID: 17442452*

Fototerapia. A fototerapia com UVB de banda estreita (UVB-NB) e o psoraleno-UVA foram descritos como eficazes no líquen escleroso (LE) disseminado extragenital. Os pacientes devem ser alertados de que aparentemente poderá haver "piora" durante a fototerapia, pois a pele saudável ao redor se bronzeia mais intensamente que as lesões de LE. A terapia fotodinâmica (TFD) com ácido 5-aminolevulínico a 20% e iluminação sob luz vermelha pode ser considerada para casos refratários. *PMID: 17637374*

Antibióticos. Algumas evidências sugerem uma etiologia infecciosa do LE pela *Borrelia*. Os pacientes que não responderam a corticosteroides tópicos potentes foram tratados por 3 a 21 meses com suspensão de penicilina G benzatina intramuscular e/ou penicilina V potássica oral, amoxicilina ou amoxicilina/clavulanato, ou com ceftriaxona sódica intramuscular ou cefadroxila oral. Todos os pacientes apresentaram resposta considerável, evidente após algumas semanas. *PMID: 16961523*

Líquen escleroso e atrófico vulvar do adulto. O corticosteroide tópico do grupo I propionato de clobetasol, pomada, foi descrito como eficaz para todos os grupos etários. O esquema a seguir foi descrito em adultos. Aplicar a pomada duas vezes ao dia por 1 mês e então uma vez ao dia por mais 1 mês; a partir daí diminuir progressivamente durante o mês seguinte até duas vezes por semana, mantendo assim até o retorno ao médico 3 meses após a visita inicial. A partir daí, o tratamento é conforme a necessidade. Exames de acompanhamento são importantes quando se usam corticosteroides superpotentes. O tratamento de manutenção em longo prazo para o LE vulvar com creme hidratante pode manter o alívio dos sintomas induzido pelos corticosteroides. Este tratamento também pode ser associado a redução no uso de corticosteroides tópicos. *PMID: 17603391*

Líquen escleroso e atrófico vulvar infantil. Pacientes pré-púberes de LEA (média de idade 5,7 anos) responderam à pomada de clobetasol a 0,05% por 2 a 4 semanas. O clobetasol então é suspenso e trocado por um corticosteroide de menor potência. As recorrências são comuns e necessitam de tratamento adicional com corticosteroide. As complicações são infrequentes, pequenas e facilmente tratáveis. A pomada de dipropionato de betametasona a 0,05%, aplicada três vezes ao dia por 3 semanas, e então duas vezes ao dia até a vulva ter aspecto normal, é eficaz. Este esquema requer de 1 a 6 meses de tratamento (média: 3 meses). Após este curso inicial, os pacientes recebem hidrocortisona a 1% diariamente por 3 meses, e então ficam sem usar nenhuma medicação. As recorrências são novamente tratadas, porém com cursos menores. A aparência da vulva voltou ao normal na maioria dos pacientes, deixando em poucos, algumas alterações pigmentares. Os sintomas cederam em 6 semanas em todos os pacientes. Não foram vistos efeitos colaterais, exceto em três pacientes com leves telangiectasias. A recorrência se manifestou como retorno dos sintomas.

A fusão dos lábios é uma condição comum vista mais frequentemente em bebês e crianças pequenas. A maioria tem causa "fisiológica", porém esta pode ser a manifestação inicial do líquen escleroso e atrófico. Ocorrem dor e cicatrização em mulheres com adesões labiais e periclitoriana recorrentes.

Pode ocorrer candidíase vaginal e vulvar. A atrofia da vulva pode ser resultado da aplicação continuada de corticosteroides tópicos. O uso deve ser suspenso assim que for obtida uma resposta favorável, e devem-se usar emolientes leves para suavizar tecidos ressecados.

Líquen escleroso e atrófico do pênis em adultos. O tratamento tópico com propionato de clobetasol a 0,05% é seguro e eficaz com pequeno risco de atrofia epidérmica. O tratamento melhora consideravelmente o prurido, a queimação, a dor, a dispareunia, a fimose e a disúria, com uma a duas aplicações diárias em média por 7,1 semanas. Alterações histológicas são significativamente reduzidas com o tratamento. Existe algum potencial para desencadear infecções latentes, principalmente como o papilomavírus humano.

Esteroides intralesionais como a triancinolona acetonida (Kenalog® 2,5 a 5,0 mg/ml) podem ser úteis para áreas que não responderam ao tratamento tópico. Fissuras e erosões são tratadas de maneira eficaz com gaze impregnada com vermelho-escarlate.

CIRURGIA

A alta taxa de recorrência que acompanha todas as modalidades cirúrgicas torna este tratamento elegível apenas para pacientes que não responderam a todos os outros tratamentos. Opções cirúrgicas para pacientes do sexo masculino com líquen escleroso genital acometendo a uretra anterior e o prepúcio incluem circuncisão, meatotomia, circuncisão e meatotomia, e uretroplastia com enxerto mucoso oral peniano em um só tempo. Em pacientes com contrições penianas, a utilização de uretroplastia com enxerto mucoso oral em um só tempo mostrou melhores resultados do que a realizada em dois ou mais tempos. *PMID: 18691809* A pomada de tacrolimus a 0,1%, quando aplicada imediatamente após a cirurgia para o LE, pode levar a um controle da doença por períodos mais prolongados. *PMID: 18374471*

O tratamento cirúrgico do LEA da vulva consiste em vulvectomia (com ou sem enxerto de pele), criocirurgia e ablação a *laser*. É indicado quando ocorre transformação maligna ou existe risco considerável de esta ocorrer. Os pacientes que não responderam ao tratamento clínico e que ainda apresentem dor debilitante crônica devem ser avaliados para realização de excisão cirúrgica e reconstrução. A curetagem e a vulvectomia simples associam-se a taxas de recorrência de até 50%. Entretanto, há melhora da função sexual e bons resultados cosméticos descritos com estes procedimentos, especialmente quando associados a enxerto cutâneo concomitante. A criocirurgia tem alta taxa de recorrência, embora os resultados em curto prazo sejam favoráveis. A terapia com *laser* pode produzir melhores resultados em longo prazo que os outros tratamentos. A ablação com o *laser* de dióxido de carbono a uma profundidade de 1 a 2 mm é um tratamento aceitável para pacientes com LEA do pênis ou da vulva refratários a outros tratamentos. O procedimento deve ser realizado sob anestesia geral. A cicatrização se completa em 6 semanas de pós-operatório, e os pacientes mantiveram-se livres de sintomas por 3 anos.

Mulheres jovens com adesões de clitóris e pequenos lábios recorrentes respondem a dissecções adjacentes ao clitóris e separação dos lábios aderidos. Surgicel®, uma gaze de celulose regenerativa oxidada (Johnson & Johnson, Arlington, Texas), é então suturada ao monte clitoriano exposto e às superfícies labiais com sutura de Vicryl®. A dissolução completa do Surgicel® ocorre entre o quarto e o sexto dia de pós-operatório sem recorrência das adesões. Esta técnica mostrou-se eficaz na prevenção da recorrência durante o intervalo no qual estas superfícies apresentam o maior risco de reaglutinação.

ACITRETINA. A acitretina (20 a 30 mg/dia por 16 semanas) é eficaz em mulheres com LEA grave da vulva.

PITIRÍASE LIQUENOIDE

A pitiríase liquenoide (PL) é uma rara doença com duas variantes: aguda (pitiríase liquenoide e varioliforme aguda [PLEVA] ou doença de Mucha-Habermann) e crônica (pitiríase liquenoide crônica [PLC]) (Tabela 8-10). Os termos aguda e crônica referem-se às características das lesões individuais e não ao curso da doença. História de infecções ou de ingestão de fármacos precede as manifestações da pele em 30% e 11,2% dos pacientes com PLC e PLEVA, respectivamente. A doença começa mais comumente durante o inverno (35%) e o outono (30%). A PLC e a PLEVA são processos inter-relacionados com o principal grupo de doenças linfoproliferativas de células T. A maioria dos casos ocorre durante as 3 primeiras décadas de vida do indivíduo. Ambas são mais comuns em homens. Há evidências que sugerem que a PLEVA seja uma reação de hipersensibilidade a um agente infeccioso. O prognóstico é bom para ambas as formas. A pitiríase liquenoide crônica, a PLEVA e a papulose linfomatoide compartilham diversas características clínicas e imuno-histológicas, sugerindo que estas desordens sejam inter-relacionadas e parte de um espectro de doenças linfoproliferativas cutâneas clonais de células T. O evento inicial pode ser uma resposta imune anormal a um antígeno desencadeante. A histopatologia destas doenças é característica. A PL em crianças tem maior chance de cursar de maneira ininterrupta, com maior distribuição das lesões, mais despigmentação e pior resposta às modalidades terapêuticas convencionais. *PMID: 17854375*

PLEVA

A doença de Mucha-Habermann, ou PLEVA, é uma doença papuloescamosa normalmente benigna e autolimitada. A PLEVA é uma doença linfoproliferativa clonal mediada por células T. A PLEVA já foi descrita em todas as faixas etárias, com a maioria dos casos ocorrendo entre a segunda e a terceira década. A PLEVA inicia-se de maneira insidiosa, com poucos sintomas além de prurido discreto ou febre baixa. Surtos de pápulas ovais ou arredondadas, vermelho-acastanhadas, normalmente de 2 a 10 mm de diâmetro, aparecem isoladamente ou agrupados. Podem ocorrer em qualquer lugar, porém tipicamente ocorrem no tronco, coxas e parte superior dos braços (Fig. 8-72). Ocorre acometimento da face, couro cabeludo, palmas e plantas em cerca de 10% dos casos.

Tabela 8-10 Características Clínicas e Conduta das Variantes de Pitiríase Liquenoide

Variante e % de casos	Apresentação clínica	Idade média de início	Duração	Histopatologia	Tratamento	Comentários
PLEVA 57,3%	Erupção aguda a subaguda de pequenas e múltiplas pápulas eritematosas que evoluem rapidamente para lesões polimórficas (vesículas, pústulas, ulceras) com períodos de remissão variável	60 meses Picos com 2-3 anos (24,8%) e 5-7 anos (32%)	Duração média: 18 meses (variação: 4-108 meses)	Infiltrado de células principalmente T-CD8+, concentrado na derme, em cunha, com espongiose epidérmica, paraqueratose, necrose e ulceração	Eritromicina, azitromicina, fototerapia, corticosteroides tópicos ou sistêmicos, metotrexate, dapsona, ciclosporina, acitretina	Sequelas de hiper ou hipopigmentação, cicatriz varioliforme, excluir diagnóstico de papulose linfomatoide, geralmente apresenta bom prognóstico
PLC 37%	Desenvolve-se gradualmente, máculas e pápulas muito pequenas, vermelho-acastanhadas, achatadas, com escamas aderentes ao centro, brilhantes, semelhante a mica	72 meses Picos aos 2-3 anos (24,8% e 5-7 anos (32%)	Duração média: 20 meses (varia 3-132 meses)	Infiltrado superficial, dérmico, principalmente de linfócitos T CD4+, em faixa, com discretas escamas paraqueratósicas	Fototerapia, eritromicina, azitromicina, corticosteroides tópicos, anti-histamínicos, metotrexato, acitretina, ciclosporina,calciferol, bromelina	Pode flutuar por anos com curso recidivante; pode evoluir para PLEVA
FUMHD Muito raro	Erupção súbita, intensa, generalizada, de placas ulceronecróticas purpúricas a enegrecidas, com sinais e sintomas sistêmicos	Sem dados	Sem dados	Infiltrado inflamatório intenso com ulceração acentuada e vasculite leucocitoclástica	Corticosteroides sistêmicos, metotrexato, IVIg, antimicrobianos sistêmicos, PUVA,DDS, considerar biológicos	Apresenta potencial de letalidade de mais de 25%; emergência dermatológica

DDS, 4-diaminodifenilsulfona (dapsona); *FUMHD*, doença de Mucha-Habermann febril ulceronecrótica; *IVIg*, imunoglobulina intravenosa; *PLC*, pitiríase liquenoide crônica; *PLEVA*, pitiríase liquenoide e varioliforme aguda; *PUVA*, psoraleno + UVA.
Adaptado de Pityriasis lichenoides: pathophysiology, classification, and treatment, *Am J Clin Dermatol* 8(1):29-36, 2007 (review). *PMID: 17298104*; and Pityriasis lichenoides in childhood: a retrospective review of 124 patients, *J Am Acad Dermatol* 56(2):205-210, 2007 (Epub 10/13/2006). *PMID: 17097385*.



Figura 8-72 Pitiríase liquenoide e varioliforme aguda (PLEVA). Erupção florida generalizada.



Figura 8-73 PLEVA. Erosões, pústulas e pápulas vermelho-amarronzadas, polimórficas, discretas e disseminadas.

As pápulas podem desenvolver um centro violáceo e um halo circundante de eritema. Podem ocorrer escamas micáceas. As lesões podem se tornar vesiculares ou pustulosas e então ocorrer necrose hemorrágica, geralmente entre 2 e 5 semanas, que frequentemente deixa hiperpigmentação pós-inflamatória e algumas vezes cicatrizes (Fig. 8-73). Exacerbações agudas são comuns e a doença pode ir e vir por meses ou anos. Febre alta é uma complicação rara, mas pode estar associada a um tipo de lesão ulceronecrótica. As complicações incluem artrite autolimitada e superinfecção das lesões de pele. A duração média da doença varia de 1,6 a 18 meses. Uma variante grave e rara em crianças é a forma ulceronecrótica (doença de Mucha-Habermann febril ulceronecrótica), que se apresenta na forma de nódulos e placas grandes, coalescentes, associados à febre e a outros sintomas constitucionais. O diagnóstico diferencial inclui varicela, picadas de artrópodes, impetigo, pitiríase rósea, escabiose, papulose linfomatoide e outros exantemas virais.

PITIRÍASE LIQUENOIDE CRÔNICA

A pitiríase liquenoide crônica (tipo Juliusberg) é uma erupção generalizada que consiste em pápulas acastanhadas com escamas aderentes, finas, micáceas, que se tornam mais evidentes com escoriação. Elas podem surgir *de novo* ou evoluir de lesões de PLEVA. As lesões de PLEVA e de PLC podem coexistir. As lesões de PLC se tornam planas com o tempo, deixando hipo ou hiperpigmentação sem cicatriz. Cada lesão pode permanecer por meses antes de desaparecer.

Em séries de casos pediátricos, a duração média das lesões é de 7,5 a 20 meses. A doença pode persistir por anos. Sintomas sistêmicos são raros. As escamas são menos evidentes que na psoríase. Podem se resolver sem cicatriz, apresentando apenas discromia transitória. A distribuição é semelhante à vista na PLEVA. O diagnóstico diferencial inclui psoríase gutata, pitiríase rósea, hipopigmentação pós-inflamatória, sífilis secundária e *tinea corporis*.

HISTOLOGIA

A PLEVA mostra infiltração linfocítica e histiocítica difusa e perivascular na junção dermoepidérmica. Há extravasamento de eritrócitos, necrose epidérmica, edema e degeneração vacuolar basal. Existem alterações semelhantes na PLC, porém em menor grau.

TRATAMENTO

A eritromicina induz a remissão em 73% dos casos. *PMID: 3722512* Frequentemente decorrem mais de 2 meses antes que alguma melhora terapêutica significativa seja observada. A regressão com eritromicina oral foi descrita na maior parte dos casos com doses de 30 a 50 mg/kg/dia. A eritromicina é então progressivamente retirada ao longo de vários meses, dependendo da resposta. A doença frequentemente recorre caso a eritromicina seja retirada muito rapidamente. Um relato de caso demonstrou que a azitromicina 500 mg no primeiro dia e 250 mg do segundo ao quinto dia, administrados na primeira e na terceira semana do mês, foi eficaz para um adulto. Após 3 semanas e dois cursos de azitromicina, todas as lesões do paciente regrediram e ele se manteve assim por 6 meses. Uma criança de 5 anos foi tratada com a mesma dosagem e apresentou melhora em 2 meses, após quatro cursos de azitromicina. *PMID: 18280363* A fototerapia com psoraleno-ultravioleta A (PUVA), a luz ultravioleta B (UVB) e a UVB de banda estreita, tetraciclinas, ouro, metotrexato, corticosteroides orais e dapsona foram usados com algum sucesso. A bromelaina, um extrato aquoso cru dos frutos imaturos e caule do abacaxi, foi usada para pitiríase liquenoide crônica. Usou-se o seguinte esquema: 40 mg três vezes ao dia por 1 mês, 40 mg duas vezes ao dia por mais 1 mês, e 40 mg/dia por 1 mês. Todos os pacientes apresentaram regressão completa. Dois pacientes apresentaram recorrência 5 a 6 meses após o término do tratamento, porém responderam a mais um ciclo curto do mesmo. *PMID: 17671882*

DOENÇA DE GROVER

A doença de Grover (DG), também conhecida como dermatose acantolítica transitória, é mais comum em homens acima de 60 anos de idade. Há associação de xerose cutânea e atopia, com pico de incidência no inverno (Figs. 8-74 e 8-75).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Há pápulas e vesículas pruriginosas no tórax, dorso e coxas. O prurido pode ser mínimo e transitório. Uma apresentação clínica muito comum consiste em pápulas assintomáticas no tronco, frequentemente localizadas na região inframamária, simulando foliculite. As lesões podem durar dias a semanas, e algumas vezes muitos anos. As lesões são exacerbadas ou desencadeadas pela luz do sol. O diagnóstico é confirmado pelo achado de acantólise focal na biopsia de pele.

TRATAMENTO. A doença é frequentemente transitória e regride sem tratamento. Devem-se evitar exercícios extenuantes e exposição solar excessiva. Esteroides tópicos dos grupos II-V podem ser eficazes no controle do prurido, mas não induzem regressão das lesões. Banhos calmantes com óleos de banho emolientes ou aveia coloidal diminuem o prurido e hidratam a pele. A fototerapia com radiação ultravioleta B pode ajudar. Um curso de 1 mês com isotretinoína ou acitretina pode ser eficaz.



Figura 8-74 Doença de Grover. Lesões podem se espalhar acometendo o pescoço, ombros, braços, pernas, a parte superior do dorso e a parte inferior das costelas.



Figura 8-75 Doença de Grover. A erupção tem início na parte anterior do tórax como pápulas queratósicas vermelho-acastanhadas que permanecem discretas.

Capítulo 9

Infecções Bacterianas

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Infecções da pele**
  - Impetigo
  - Celulite e erisipela
  - Celulite de áreas específicas
  - Infecções necrosantes da pele e de tecidos moles
  - Fasciite necrosante
- **Foliculite**
  - Foliculite estafilocócica
  - Pseudofoliculite da barba (borbulhas)
  - Queratose pilar
  - Sicose da barba
  - Acne queloidal
- **Furúnculos e carbúnculos**
- **Erisipeloide**
- **Dactilite distal bolhosa**
- **Síndrome da pele escaldada estafilocócica**
  - Toxina epidermolítica
- **Infecção por *Pseudomonas aeruginosa***
  - Foliculite por *Pseudomonas*
  - Celulite por *Pseudomonas*
  - Otite externa
  - Otite externa maligna
  - Infecção do dedo do pé
  - Ectima gangrenoso
- **Meningococcemia**
  - Doença fulminante e púrpura fulminante
  - Quimioprofilaxia
- **Micobactéria não tuberculosa**

INFECÇÕES DA PELE

Os dois cocos Gram-positivos *Staphylococcus aureus* e estreptococos beta-hemolíticos do grupo A são responsáveis pela maioria das infecções de pele e tecidos moles. O *S. aureus* invade a pele e causa impetigo, foliculite, celulite e furúnculos. A elaboração de toxinas pelo *S. aureus* causa as lesões do impetigo bolhoso e a síndrome da pele escaldada estafilocócica. Os estreptococos são invasores secundários de lesões traumáticas da pele e causam impetigo, erisipela, celulite e linfangite.

Impetigo

O impetigo é uma infecção comum e contagiosa da pele superficial que é produzida por estreptococos, estafilococos ou por uma combinação de ambas as bactérias. Existem duas apresentações clínicas diferentes: impetigo bolhoso e impetigo não bolhoso. Ambos iniciam como vesículas com uma membrana muito fina e frágil que consistem somente em estrato córneo. O impetigo bolhoso é uma doença primariamente estreptocócica. Antigamente pensava-se que o impetigo não bolhoso era uma doença primariamente estreptocócica, mas estafilococos são isolados da maioria das lesões em casos de impetigo bolhoso e não bolhoso. Sabe-se atualmente que *S. aureus* é o patógeno primário em casos de impetigo bolhoso e não bolhoso.

Crianças em contato físico próximo umas com as outros apresentam uma taxa de infecção mais alta do que os adultos. Os sintomas de prurido e dor são suaves; sintomas sistêmicos são incomuns. O impetigo pode ocorrer após uma pequena lesão de pele tal como uma picada de inseto, mas se desenvolve mais frequentemente em pele aparentemente intacta. A doença é autolimitante, mas quando não tratada ela pode durar semanas ou meses. A glomerulonefrite pós-estreptocócica pode se seguir ao impetigo. Febre reumática não foi relatada como uma complicação do impetigo.

IMPETIGO BOLHOSO

O impetigo bolhoso (impetigo estafilocócico) é causado por uma toxina epidermolítica produzida no local da infecção e normalmente não é contaminada secundariamente pelos estreptocócicos. A toxina causa quebra intraepidermal abaixo ou dentro do estrato granuloso.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. O impetigo bolhoso é mais comum em crianças, mas pode ocorrer em adultos. Ele ocorre tipicamente na face, mas pode infectar qualquer superfície do corpo. Podem existir poucas lesões localizadas em uma área, ou as lesões podem ser tão numerosas e dispersas que se assemelham a hera venenosa. Uma ou mais vesículas aumentam rapidamente para formar uma bolha na qual o conteúdo claro se transforma em opaco. O centro da fina bolha recoberta entra em colapso, mas a área periférica pode reter líquido por muitos dias na borda interna em forma de anel. Uma crosta fina, lisa e cor de mel pode surgir no centro e, se removida, expõe uma base brilhante, vermelha, inflamada e que libera soro. O centro pode secar sem formar uma crosta e deixar uma base vermelha com um aro de escala. Na maioria dos casos, uma borda do tipo *taenia* substitui o anel cheio de fluido à medida que as lesões arredondadas aumentam e encontram-se contíguas com as outras (Figs. 9-1 a 9-5). A borda seca e forma uma crosta. As lesões têm pouco ou nenhum eritema circundante. Em alguns casos não tratados, as lesões podem se estender radialmente e reter uma borda estreita e bolhosa do tubo interno. Essas lesões individuais alcançam 2 a 8 cm e então param de crescer, mas podem permanecer por meses (Fig. 9-5). Uma espessa crosta se forma nessas lesões de longa duração. As lesões cicatrizam com uma hiperpigmentação em indivíduos negros. A linfadenite regional é incomum no impetigo unicamente estafilocócico. Existe alguma evidência de que o estafilococo responsável coloniza o nariz e então se espalha para a pele normal antes da infecção.

Infecções secundárias sérias (p. ex., osteomielite, artrite séptica e pneumonia) podem seguir a infecções superficiais aparentemente inócuas em crianças.



Figura 9-1 Lesões estão presentes em todos os estágios do desenvolvimento. Ruptura da bolha, expondo a lesão com uma superfície com erosão e escala periférica.



Figura 9-2 Inicialmente, as lesões estão presentes no braço e autoinoculam o tórax.

IMPETIGO BOLHOSO



Figura 9-3 As bolhas entraram em colapso e desapareceram. A lesão está em processo de extensão periférica. Observe o envolvimento de ambas as narinas.



Figura 9-4 Grandes lesões com base corroída e resplandecente e colarete de escama úmida.



Figura 9-5 Um anel bolhoso se estende lentamente por semanas. Nenhum tratamento tópico ou oral foi tentado.

IMPETIGO NÃO BOLHOSO

O impetigo não bolhoso se origina como uma pequena vesícula ou pústula que se rompe para expor uma base úmida e vermelha. Uma crosta cor de mel a marrom firmemente aderente se acumula à medida que as lesões se estendem radialmente (Figs. 9-6 a 9-10). Existe um pequeno eritema circunvizinho. Lesões satélites surgem além da periferia. As lesões geralmente são assintomáticas. A pele em torno do nariz e da boca e os membros são os locais mais comumente afetados. As palmas e as solas não são afetadas. Os casos não tratados perduram por semanas e podem se estender de maneira contínua para envolver uma ampla área (Fig. 9-7). A maioria das lesões cura sem cicatriz. A sequência dos eventos que leva ao impetigo não bolhoso é a exposição do agente infeccioso, o transporte em pele normal exposta e, finalmente, a infecção da pele após um trauma menor que é agravado pelo ato de coçar. A cepa infectante tem sido encontrada na superfície de pele normal 2 ou mais semanas após o surgimento das lesões.

A pele intacta é resistente à colonização ou à infecção por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, mas a pele machucada por picadas de insetos, abrasão, lacerações e queimaduras, permite a invasão dos estreptococos. Uma cultura pura de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, algumas vezes, pode ser isolada de lesões precoces, mas a maioria das lesões rapidamente se torna contaminada com estafilococos. Linfadenopatia regional é comum. Os reservatórios para a infecção por estreptococos incluem uma pele intacta ou as lesões de outros indivíduos, em vez do trato respiratório. Crianças com idade entre 2 e 5 anos comumente têm impetigo estreptocócico. Climas quentes e úmidos e falta de higiene são fatores predisponentes. O título de antiestreptolisina O (AEO) não aumenta a um nível significante durante o impetigo. A antideoxiribonuclease B (anti-DNase B) aumenta a altos níveis e é um indicador muito mais sensível de impetigo estreptocócico.



Figura 9-6 Impetigo não bolhoso. As lesões se iniciam como vesículas e então se rompem e liberam soro, que seca e forma uma crosta de cor de mel. Múltiplas lesões ocorrem no mesmo local.

IMPETIGO NÃO-BOLHOSO



Figura 9-7 Disseminação espalhada após 3 semanas de tratamento com esteroide tópico do grupo IV.



Figura 9-8 Soro e crosta em torno das narinas são uma apresentação comum no impetigo.



Figura 9-9 Soro e crosta no ângulo da boca são uma apresentação comum no impetigo.



Figura 9-10 Esta lesão com crosta foi mal interpretada como herpes recorrente.

NEFRITE AGUDA

A nefrite aguda tende a ocorrer quando muitos indivíduos em uma família têm impetigo.

A glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPS) normalmente se desenvolve 1 a 3 semanas após uma infecção aguda com cepas nefrogênicas específicas de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. A incidência total de nefrite aguda com impetigo varia de 2% a 5%, mas na presença de uma cepa nefrogênica de estreptococos a taxa varia entre 10% e 25%.

A GNPS ocorre em qualquer idade, mas normalmente se desenvolve em crianças. Surtos em crianças entre 6 e 10 anos de idade são comuns. Crianças mais jovens do que 1 ano e meio de idade são raramente afetadas pela nefrite após o impetigo. Episódios assintomáticos de GNPS excedem os episódios sintomáticos em uma razão de 4:1.

ACHADOS LABORATORIAIS. O diagnóstico é baseado na história e na aparência clínica. A cultura não é realizada rotineiramente. Esfregaços das vesículas, corados por Gram, mostram cocos Gram-positivos. A cultura dos exsudatos abaixo de uma crosta não coberta revela estreptococos do grupo A, *S. aureus* ou uma mistura de estreptococos e *S. aureus*. Uma evidência de infecção prévia da pele por estreptococos, em pacientes com glomerulonefrite aguda é conseguida com a obtenção de títulos de antideoxiribonuclease B (anti-DNase B) e anti-hialuronidase (AH). Mais de 90% dos pacientes com glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica associada a impetigo têm títulos aumentados de anti-DNase.

O título de antiestreptolisina O após impetigo estreptocócico é baixo ou ausente. A atividade sérica total do complemento é baixa durante os estágios iniciais da nefrite aguda. O nível de C3 permanece paralelo com a atividade sérica total do complemento. A taxa de sedimentação é paralela à atividade da doença. O nível de proteína C-reativa normalmente é normal. Culturas de faringe e de qualquer lesão de pele devem ser realizadas e o sorotipo do estreptococos do grupo A, que é responsável, deve ser determinado pela tipagem com antissoro de grupo M e tipo T. Os sorotipos M-T associados à nefrite aguda são os 49, 55, 57 e 60.

A nefrite aguda melhora sem intervenção terapêutica. Sinais e sintomas, tais como hipertensão, devem ser controlados quando ocorrerem.

PREVENÇÃO DO IMPETIGO

A mupirocina (Bactroban) ou pomadas com triplos antibióticos que contêm bacitracina, polisporina e neomicina, aplicadas 3 vezes ao dia nos locais de pequeno trauma na pele (p. ex., picadas de insetos e abrasões), podem ser eficazes como tratamento preventivo.

Tabela 9-1 Terapia Antimicrobiana para Impetigo e para Infecções de Pele e Tecidos Moles

Antibioticoterapia, por doença	DOSAGEM: Adultos	DOSAGEM: Crianças*	Comentário
Impetigo†			
Dicloxacilina	250 mg, 4 vezes ao dia, PO	12 mg/kg/dia em 4 doses divididas, PO	—
Cefalexina	250 mg, 4 vezes ao dia, PO	25 mg/kg/dia em 4 doses divididas, PO	—
Eritromicina	250 mg, 4 vezes ao dia, PO‡	40 mg/kg/dia em 4 doses divididas, PO	*S. aureus* e algumas cepas de *S. pyogenes* podem ser resistentes
Clindamicina	300-400 mg, 3 vezes ao dia, PO	10-20 mg/kg/dia em 3 doses divididas, PO	—
Amoxicilina/clavulanato	875/125 mg, 2 vezes por dia, PO	25 mg/kg/dia de componente de amoxicilina em 2 doses divididas, PO	—
Pomada de mupirocina	Aplicar nas lesões 3 vezes por dia	Aplicar nas lesões 3 vezes por dia	Para pacientes com número limitado de lesões
Pomada de retapamulina	Aplicar nas lesões 2 vezes por dia, por 5 dias	Aplicar nas lesões 2 vezes por dia, por 5 dias	Para pacientes com número limitado de lesões Para área de superfície corporal maior do que 2% em pacientes pediátricos com idade de 9 meses ou mais

Adaptado de Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections, *Clin Infect Dis* 41:1373-1406, 2005. PMID: 16231249

*Doses maiores listadas não são apropriadas para recém-nascidos.

†Infecção causada por espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus*. A duração da terapia é de 7 dias, dependendo da resposta clínica.

‡Dosagem de etilsuccinato de eritromicina para adultos é de 400 mg, 4 vezes por dia, PO.

IV, intravenosamente; *MRSA*, *S. aureus* resistente à meticilina; *PO*, oralmente; *TMP-SMZ*, trimetoprim-sulfametoxazol.

IMPETIGO RECORRENTE

Pacientes com impetigo recorrente devem ser avaliados quanto à presença de *S. aureus*. As narinas são os locais mais comuns de ocorrência, mas o períneo, as axilas e os dedos também podem ser colonizados. Pomada ou creme de mupirocina (Bactroban), aplicada nas narinas 2 vezes ao dia durante cinco dias, reduz significativamente a presença de *S. aureus* no nariz e nas mãos já no terceiro dia e a presença nasal por um período tão longo quanto 1 ano.

TRATAMENTO DO IMPETIGO

A cura do impetigo pode ocorrer espontaneamente ou ele pode tornar-se crônico e espalhar-se. Estudos mostram que a pomada de mupirocina a 2% é tão segura e efetiva quanto eritromicina oral no tratamento de pacientes com impetigo. A pomada de retapamulin também é aprovada para o tratamento do impetigo. O tratamento local não deve tratar as lesões que se desenvolvem em outras áreas. As crianças infectadas devem ser rapidamente isoladas até que o tratamento tenha sido iniciado. O tratamento recomendado é encontrado na Tabela 9-1.

Tabela 9-1 Terapia Antimicrobiana para Impetigo e para Infecções de Pele e Tecidos Moles — cont.

Antibioticoterapia, por doença	DOSAGEM: Adultos	DOSAGEM: Crianças*	Comentário
Infecção de pele e tecidos moles: Abscessos, celulite, erisipela, furúnculos, carbúnculos (*S. aureus* suscetíveis à meticilina)			
Nafcilina ou oxacilina	1-2 gm a cada 4 horas, IV	100-150 mg/kg/dia em 4 doses divididas, PO	Fármaco parenteral de escolha; inativo contra MRSA
Cefazolina	1 gm a cada 8 horas, IV	50 mg/kg/dia em 3 doses divididas, PO	Para pacientes alérgicos à penicilina, exceto àqueles com reações de hipersensibilidade imediata
Clindamicina	600 mg/kg a cada 8 horas, IV, ou 300-450 mg, 3 vezes ao dia, PO	25-40 mg/kg/dia em 3 doses divididas, IV, ou 10-20 mg/kg/dia em 3 doses divididas, PO	Bacteriostático; potencial para resistência cruzada e emergência da resistência em cepas resistentes à eritromicina; resistência induzida em MRSA
Dicloxacilina	500 mg quatro vezes ao dia PO	25 mg/kg/dia em 4 doses divididas, PO	Agente oral de escolha para cepas suscetíveis à meticilina
Cefalexina	500 mg, 4 vezes ao dia, PO	25 mg/kg/dia em 4 doses divididas, PO	Para pacientes alérgicos à penicilina, exceto aqueles com reações de hipersensibilidade imediata
Doxiciclina, minociclina	100 mg, 2 vezes ao dia, PO	Não recomendado para pessoas com idade < 8 anos	Bacteriostático; experiência clínica recente limitada
TMP-SMZ	Um ou dois tabletes duplos, 2 vezes ao dia, PO	8-12 mg/kg (baseado no componente trimetoprim) ou em 4 doses IV divididas ou em 2 doses divididas, PO	Bactericida; eficácia fracamente documentada
Infecção de pele e tecidos moles: Abscessos, celulite, erisipela, furúnculos, carbúnculos (*S. aureus* resistente à meticilina)			
Vancomicina	30 mg/kg/dia em 2 doses divididas, IV	40 mg/kg/dia em 4 doses divididas, IV	Para pacientes alérgicos à penicilina; fármaco parenteral de escolha para o tratamento de infecções causadas por MRSA
Linezolida	600 mg a cada 12 horas IV ou 600 mg, 2 vezes ao dia, PO	10 mg/kg a cada 12 horas, IV ou PO	Bacteriostático; experiência clínica limitada; nenhuma resistência cruzada com outras classes de antibióticos; caro; pode eventualmente substituir outros agentes de segunda linha como agente preferencial para a terapia oral de infecções MRSA
Clindamicina	600 mg/kg a cada 8 horas, IV, ou 300-450 mg, 3 vezes ao dia, PO	25-40 mg/kg/dia em 3 doses divididas, IV, ou 10-20 mg/kg/dia em 3 doses divididas, PO	Bacteriostático; potencial de resistência cruzada e emergência de resistência em cepas resistentes à eritromicina, resistência induzida em MRSA
Daptomicina	4 mg/kg a cada 24 horas IV	Não aplicável	Bactericida; possível miopatia
Doxiciclina, minociclina	100 mg, 2 vezes ao dia, PO	Não recomendados para pessoas com idade < 8 anos	Bacteriostático, experiência clínica recente limitada
TMP-SMZ	Um ou dois tabletes duplos, 2 vezes ao dia, PO	8-12 mg/kg/dia (baseado no componente do trimetoprim) ou em 4 doses divididas IV ou em 2 doses divididas, PO	Bactericida; resultados de eficácia publicados são limitados

ANTIBIÓTICOS ORAIS. Alguns casos de impetigo têm infecção mista de estafilococos e estreptococos. Antibióticos orais devem ser considerados para pacientes com impetigo e que tenham doença extensa ou sintomas sistêmicos. Um ciclo de 5 a 10 dias de antibióticos orais, tais como dicloxacilina, amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas (p. ex., cefalexina, cefadroxil), causa rápida melhora e é efetivo para o tratamento do impetigo; a eritromicina é menos efetiva (Tabela 9-1). Penicilina V oral, amoxicilina, bacitracina tópica e neomicina não são recomendadas para o tratamento do impetigo. Desinfetantes tópicos, tais como peróxido de hidrogênio, não devem ser utilizados.

MUPIROCINA (BACTROBAN). A pomada ou creme de mupirocina foi o primeiro antibiótico tópico aprovado para o tratamento do impetigo. Ele é ativo contra estafilococos (incluindo cepas resistentes à meticilina) e estreptococos. O fármaco não é ativo contra *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* ou fungos. Ela é tão efetiva quanto os antibióticos orais e é associada a poucos efeitos adversos. Em infecções superficiais da pele e que não estão espalhadas, a pomada de mupirocina oferece várias vantagens. Ela é altamente ativa contra os patógenos da pele mais frequentes, mesmo aqueles resistentes a outros antibióticos, e a via de administração tópica permite a distribuição de altas concentrações do fármaco no local da infecção. A mupirocina é aplicada 3 vezes ao dia até que todas as lesões estejam limpas. Se o tratamento tópico é o escolhido, então ele poderá ser útil para lavar a área envolvida 1 ou 2 vezes ao dia com sabão antibacteriano, tal como Hibiclens ou Betadine. A lavagem de todo o corpo com esses sabões pode prevenir a recorrência em locais distantes. As cascas podem ser removidas porque bloqueiam a penetração dos cremes antibacterianos. Para facilitar a remoção, amoleça as cascas por imersão com compressas de pano úmido.

RETAPAMULINA (ALTABAX). O retapamulina (Altabax) tópico é o primeiro antibacteriano pleuromutilin aprovado para o tratamento de infecções de pele não complicadas causadas por *S. aureus* (excluindo *S. aureus* resistentes à meticilina [SARM]) e *Streptococcus pyogenes* em pacientes com mais de 9 meses de idade. A pomada de retapamulina a 1%, 2 vezes ao dia durante 5 dias, é efetiva para impetigo, mas a eficácia é reduzida em pacientes com infecções por SARM ou abscessos superficiais.

Celulite e erisipela

A celulite e a erisipela são infecções de pele caracterizadas por eritema, edema e dor. Na maioria dos casos, existe febre e leucocitose. Ambas podem ser acompanhadas por linfangite e linfadenite. Os patógenos entram nos locais de trauma ou abrasões e em lesões psoríticas, eczematosas ou lesões *tinea*. A erisipela envolve as camadas superficiais da pele e os linfáticos cutâneos; a celulite se estende para dentro dos tecidos subcutâneos.

A celulite é uma infecção da derme e do tecido subcutâneo que normalmente é causada por estreptococo do grupo A, *S. aureus*, em adultos e *Haemophilus influenza* tipo B, em crianças menores de 3 anos de idade. A celulite algumas vezes é causada por outros organismos. Tipicamente, a celulite ocorre próximo a feridas cirúrgicas ou a uma úlcera cutânea ou, assim como a erisipela, pode se desenvolver em pele aparentemente normal. Existem muitas variantes anatômicas da celulite (Tabela 9-2). Não existe distinção clínica entre pele infectada e não infectada. Episódios recorrentes de celulite ocorrem com anormalidades anatômicas locais que comprometem a circulação venosa ou linfática. O sistema linfático pode ser comprometido por um episódio prévio de celulite, cirurgia com ressecção de linfonodo e radioterapia.

A erisipela é uma forma inflamatória e aguda de celulite, que difere de outros tipos de celulite, com envolvimento linfático ("faixas") proeminente. A área de inflamação envolve a parte de cima da pele e existe uma distinta demarcação entre a pele envolvida e a normal. A parte inferior das pernas, a face e as orelhas são mais frequentemente envolvidas. O diagnóstico diferencial da celulite é mostrado na Tabela 9-3.

DIAGNÓSTICO DA CELULITE

O reconhecimento das diversas características clínicas (eritema, calor, edema e dor) é a maneira mais confiável de se fazer um diagnóstico precoce. O isolamento do agente etiológico é difícil e geralmente não é tentado. Febre, leucocitose moderada com desvio à esquerda e uma taxa de sedimentação moderadamente aumentada podem estar presentes. Pacientes com celulite na perna com frequência têm uma lesão preexistente, tais como uma úlcera ou erosão que age como portal de entrada para um organismo infectante.

CELULITE *VERSUS* TROMBOSE VENOSA PROFUNDA. A diferenciação entre celulite e trombose venosa profunda (TVP) é um dilema clínico comum. Pacientes com celulite apresentam maior probabilidade de manifestarem sintomas constitucionais, rigidez e uma história de diabetes e/ou margens distintas de eritema. Pacientes diabéticos estão sob risco aumentado de infecções cutâneas. A diabetes não é um fator de risco conhecido para a TVP. É provável que pacientes com TVP tenham passado por cirurgia recente e possuam uma história de veias varicosas e/ou doença vascular periférica. Os pacientes com um diagnóstico de TVP têm mais chance de apresentar elevada contagem de células brancas sanguíneas (CBS). A aspiração e a cultura do fluido da borda da amostra afetada são de valor limitado. A celulite normalmente é diagnosticada clinicamente. A venografia de contraste é o "padrão-ouro" aceito para o diagnóstico objetivo da TVP. A ultrassonografia venosa dupla é agora o teste diagnóstico de pri-

Tabela 9-2 Variantes Anatômicas Específicas da Celulite e Causas de Predisposição para a Condição

Variante anatômica ou causa de predisposição	Localização	Prováveis bactérias causadoras
Celulite periorbital	Periorbital	*Staphylococcus aureus*, pneumococos, estreptococos grupo A
Celulite bucal	Bochecha	*Haemophilus influenza*
Celulite complicante em *piercing* no corpo	Orelha, nariz, umbigo	*S. aureus*, estreptococos grupo A
Mastectomia (com dissecção de nódulo auxiliar) para câncer de mama	Braço ipsilateral	Estreptococos beta-hemolíticos do grupo não A
Lumpectomia (com dissecção limitada do nódulo auxiliar, radioterapia de mama)	Mama ipsilateral	Estreptococos beta-hemolíticos do grupo não A
Retirada de veia safena para passagem secundária de artéria coronária	Perna ipsilateral	Estreptococos beta-hemolíticos do grupo A e do grupo não A
Lipossucção	Coxa, parede abdominal	Estreptococos do grupo A, peptostreptococos
Infecção de ferida no pós-operatório	Abdome, peito, quadril	Estreptococos do grupo A
Uso de droga injetável ("estalo da pele")	Extremidades, pescoço	*S. aureus*, estreptococos (grupos A, C, F, G)*
Celulite perianal	Períneo	Estreptococos do grupo A
Celulite crepitante	Tronco, extremidades	
Celulite gangrenosa	Tronco, extremidades	
Eritema migrans (lesões vermelho brilhante, circulares nos locais iniciais; lesões secundárias anulares podem se desenvolver em qualquer lugar vários dias depois devido ao espalhamento hematogêneo)	Tronco, extremidades	*Borrelia burgdorferi* (agente da doença de Lyme)

De *New Engl J Med* 350(9):904-912, 2004. PMID: 14985488

*Nesse cenário, outras bactérias a serem consideradas com base no isolamento de pele ou abscessos incluem *Enterococcus faecalis*, estreptococos do grupo viridans, estafilococos coagulase-negativos, anaeróbios (incluindo as espécies de *Bacteroides* e *Clostridium*) e *Enterobacteriaceae*.

meira linha para a TVP, pois não usa meio de contraste. PMID: 18159459

CULTURAS. Em adultos sem doença subjacente, o rendimento da cultura de amostras de aspirado, amostras de biopsias e de sangue é baixo. Em adultos com doença subjacente (p. ex., diabetes melito, malignidades hematológicas, abuso de drogas intravenosas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, quimioterapia), os resultados das culturas são mais produtivos. Nesses pacientes, a celulite frequentemente é causada por outros organismos além do *S. aureus* ou o estreptococos do grupo A, tais como *Acinetobacter, Clostridium septicum, Enterobacter, Escherichia coli, H. influenzae, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, P. aeruginosa* e estreptococo do grupo B. Culturas de locais de entrada, amostras de aspirado, amostras de biopsias e de sangue facilitam a seleção do antibiótico apropriado para esses pacientes.

Métodos ideais para o diagnóstico etiológico em adultos não foram desenhados. A cultura das lesões é uma fonte mais previsível de informação do que procedimentos mais invasivos. Aspirados da borda e do ponto médio, após injeção de salina, e cultura de sangue são de pouco valor em hospedeiros normais. Uma concentração mais alta de bactéria pode ser encontrada no ponto de inflamação máxima. A aspiração com agulha no ponto de inflamação máxima alcança uma taxa de 45% de cultura positiva, comparado com uma taxa de 5% em culturas da borda. A aspiração com agulha é realizada por perfuração da pele com uma agulha de calibre 20, montada em uma seringa de tuberculina. Uma agulha de calibre 22 é utilizada para lesões faciais. A agulha é introduzida no tecido subcutâneo. Sucção é aplicada à medida que a agulha é retirada. A maioria dos clínicos não faz cultura e procede ao tratamento com antibióticos orais.

Tabela 9-3 Celulite: Diagnóstico Diferencial

Doença	Descrição
Antrax (cutânea)	Edema em torno de lesão com crosta. Dor ou coceira. Contato animal.
Calcifilaxia (arteriolopatia urêmica calcificante)	Afeta pacientes diabéticos em estágio final de doença renal e hiperparatireoidismo e que recebem terapia de reposição renal. A calcificação metastática leva à vasculopatia de pequenos vasos. Estágio inicial: presente com placas não ulceradas. As lesões eventualmente se tornam necróticas e úlceras doloridas se desenvolvem.
Carcinoma erisipeloide	Uma forma de carcinoma metastático com envolvimento linfático. Visto na parede do tórax anterior em câncer de mama e locais de metástase distante. Nenhuma febre, lenta progressão. Se uma infecção suspeita de mama não for resolvida com antibióticos, mamografia e biopsia do tecido são indicadas.
Dermatite de contato (aguda)	Lesão nitidamente demarcada e constrita à área de exposição. Prurido presente, não na celulite. Esteroides tópicos são efetivos. Corticosteroides sistêmicos são indicados para casos graves. Infecção secundária pode complicar a dermatite.
Tromboflebite venosa profunda	Edema unilateral da perna, quente, ou eritema. Fragilidade ao longo das veias envolvidas. Pode haver febre fraca, leucocitose. Diagnóstico por ultrassonografia duplex.
Celulite eosinofílica (síndrome de Wells)	Dermatite pruríticа aguda. Lesões do tipo colmeia com limpeza central. As lesões evoluem por 2-3 dias e se resolvem sem cicatriz em 2-8 semanas. A doença se repete. Eosinofilia periférica durante a fase aguda. Biopsia: eosinófilos. Idiopática ou associada a doenças mieloproliferativas, imunológicas e infecciosas e com medicações. Responde a costicosteroides orais.
Erisipeloide *(Erysipelothrix rhusiopathiae)*	Infecção bacteriana aguda (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) da pele traumatizada. Contato com alimento contaminado ou com animais ou peixe infectados. Lesões afetam mãos; bem demarcadas; placas vermelho brilhante a púrpura com superfície suave e reluzente.
Eritema migrans	Erupção da doença de Lyme que tipicamente se expande, mas limpa no centro. Com frequência, lesões arredondadas e vermelhas, únicas ou múltiplas, ocorrem e se expandem por muitos centímetros, mas não mostram centro limpo.
Eritema nodoso	Paniculite mais comum. Lesões elevadas, doloridas, bilaterais, macias, localizadas sobre ambas as canelas. As lesões podem coalescer e assemelhar-se à celulite.
Facticial	Manipulação mecânica ou química da pele pode produzir uma área de eritema que se assemelha à celulite.
Febre familiar hiberniana	Ancestral irlandês; rara. Lesões tipo erisipela podem ocorrer em qualquer local do corpo; o local mais comum é em um membro. Inicia-se proximalmente e migra distalmente durante uma crise. A lesão (cerca de 15 cm de diâmetro) é bem demarcada, vermelha, morna e dolorida. Corticosteroides são efetivos.
Febre familiar do Mediterrâneo	Recessiva autossômica. Judeus e árabes da região do Mediterrâneo. Episódios agudos autolimitados de febre acompanhados por peritonite, pleurite, pericardite ou sinovite. Crise inicial: crianças ou adolescentes jovens. Eritema do tipo erisipela. Áreas macias, vermelhas, bem demarcadas, mornas, inchadas com um diâmetro de 10-15 cm. Ocorre abaixo do joelho, na perna anterior ou no dorso do pé (unilateral ou simetricamente). O eritema permanece por 24-48 horas quando a crise aguda se resolve. Recorrente. Responde a colchicina.
Erupção fixa a fármaco	Uma placa bem demarcada que recorre no mesmo local a cada vez que um fármaco é ingerido. Coceiras e queimaduras não são vistos na celulite. As áreas mais comumente afetadas são os lábios e a genitália.
Reações granulomatosas de corpo estranho (injeções de silicone, óleo de parafina)	Material injetado na pele pode estimular um eritema sobrejacente.
Glucagonoma	Tumor pancreático que é quase sempre maligno; apresenta-se com diabetes melito, diarreia e perda de peso. O eritema migratório necrolítico é uma erupção que se inicia como uma área eritematosa e gradualmente se espalha; após ocorrer a crosta central, as lesões se curam. Afeta áreas intertriginosas, perioral e perigenital.
Artrite gotosa (aguda)	Articulação inflamada com eritema sobreposto e calor. Pode levar à tendonite e bursite. Calafrios, febre baixa, elevada contagem de leucócitos. Tipicamente monoarticular, baixa extremidade, normalmente articulação metatarsofalangeal ou joelho.
Picadas de insetos ou outros envenenamentos	Inchaço que pode se estender por uma grande área; picos dentro de 48 horas e que perduram por até 7 dias. Nenhuma linfangite. O prurido distingue essa lesão de celulite infecciosa. O envenenamento por animais marinhos causa um quadro similar.
Leucemia/linfoma	Linfoma diagnosticado após falha na antibioticoterapia. Febre persistente ou linfadenopatia generalizada pode sugerir o diagnóstico.
Fasciite necrosante	Um eritema de avanço rápido. Inicia-se com febre e calafrios. Vesículas e bolhas podem se formar e drenar fluido. Úlceras doloridas surgem à medida que o processo se espalha.

Tabela 9-3 Celulite: Diagnóstico Diferencial — cont.

Doença	Descrição
Paniculite	Doença pancreática, inflamatória ou neoplásica, pode levar à paniculite e se apresentar como nódulos macios, vermelhos e localizados nas regiões pré-tibiais ou nádegas. O lúpus paniculite ocorre na face e nas extremidades superiores. A deficiência de α1-antitripsina pode se apresentar como celulite no tronco e nas extremidades proximais, frequentemente precipitada por trauma. O enfisema panacinar, a hepatite não infecciosa e a cirrose devem sugerir o diagnóstico. A eletroforese de proteína revela baixos níveis de α1-antitripsina. Alguns pacientes respondem à dapsona ou ao concentrado de inibidor de α1-protease. Outras formas de paniculite são a doença de Weber-Christian, a paniculite histiocítica citofágica, a paniculite pós-esteroide e a paniculite nodular. Biopsias excisionais profundas em vez de biopsia de punção são necessárias para o diagnóstico da paniculite.
Lipodermatoesclerose (celulite endurecida crônica)	Uma forma de paniculite; afeta mulheres de meia-idade, associada a uma insuficiência venosa. A forma aguda se assemelha à celulite. Áreas doloridas, vermelhas, endurecidas e edematosas no aspecto medial da perna. Dura poucos meses. Pode ocorrer celulite sobreposta. A terapia de compressão reduz a hipertensão venosa e o extravasamento de fluidos.
Linfedema	Edema sem pontos, eritema e endurecimento das extremidades. Nenhuma febre, nenhuma resposta aos antibióticos. Recorrentemente, pode ser complicada por infecção. A linfangioscintilografia confirma o diagnóstico.
Pioderma gangrenoso	Uma doença ulcerativa cutânea. As úlceras podem se seguir ao trauma. Uma forma atípica ocorre na mão. Uma borda vermelha na úlcera pode ser mal interpretada como infecção.
Policondrite reincidente	Afeta estruturas cartilaginosas. A condrite auricular é a manifestação mais comum, normalmente em ambas as orelhas; a celulite normalmente é unilateral com linfadenopatia regional. A policondrite reincidente poupa o lobo da orelha porque esta estrutura não é cartilaginosa. A inflamação recorrente causa deformação auricular ou nariz em sela. As características associadas incluem poliartrite periférica não erosiva; episclerite; queratite ou uveíte e insuficiência da válcula aórtica.
Poliarterite nodosa	Nódulos subcutâneos inflamatórios vermelhos a azulados (2 cm de diâmetro) que seguem o curso das artérias envolvidas; extremidades inferiores, frequentemente bilateral; torna-se confluente para formar placas subcutâneas doloridas que podem se assemelhar à celulite. Úlceras podem ocorrer.
Sarcoidose	Lesões atípicas se manifestam como placas vermelhas endurecidas com edema e dor.
Tromboflebite superficial	Início gradual de maciez localizada, seguida por eritema ao longo da via da veia superficial. Veias varicosas, viagem prolongada ou estase forçada podem ser as causas.
Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda)	Pápulas que coalescem para formar placas inflamatórias (vermelhas e macias); extremidades superiores, face e pescoço. Febre, artralgia ou artrite. Moderada neutrofilia. Biopsia: leucócitos polimorfonucleares dérmicos. 10% têm uma condição maligna associada (p. ex., leucemia mielogênica aguda). Os corticosteroides são efetivos.

TRATAMENTO DA CELULITE

ADULTOS. A terapia para erisipela ou celulite é um antibiótico ativo contra estreptococos. Tanto os antibióticos β-lactâmicos como os não β-lactâmicos podem ser utilizados para tratar celulite não complicada (Tabela 9-1 e Quadro 9-1). *PMID: 18456038* O uso de antibióticos β-lactâmicos empíricos fornece várias vantagens menores. A segurança das cefalosporinas e a propensão a efeitos adversos com trimetropin-sulfametoxazol, clindamicina e fluoroquinolonas são conhecidos. Pacientes com celulite não complicada são aqueles sem ulceração ou abscessos, imunossupressão significante, drenagem ou desbridamento, ou terapia intravenosa. Esses pacientes podem receber medicações orais desde o início. A resistência aos macrolídeos dentre os estreptococos do grupo A tem aumentado regionalmente nos Estados Unidos. A terapia parenteral é indicada para pacientes seriamente doentes ou para aqueles incapazes de tolerar medicações orais. Um ciclo de 5 dias de antibiótico é tão efetivo quanto um ciclo de 10 dias para celulite não complicada. Alguns pacientes são lentos em responder. Eles podem ter uma infecção mais profunda, diabetes, insuficiência venosa crônica ou linfedema. A inflamação cutânea

Quadro 9-1 **Utilização de Antibióticos em Indivíduos Tratados com Celulite Não Complicada**

Terapia com β-lactâmicos

- Cefalexina
- Outra terapia com β-lactâmicos
- Dicloxacilina
- Amoxicilina/clavulanato
- Outros (cefuroxima, cefpodoxima, penicilina, amoxicilina)

Terapia não β-lactâmica

- Clindamicina
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Fluoroquinolona (gatifloxacina, ciprofloxacina)
- Macrolídeos (eritromicina, azitromicina, claritromicina)
- Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)
- Terapia combinada (dois não β-lactâmicos)

Adaptado de *Am J Med* 121(5):419-425, 2008. *PMID: 18456038*

algumas vezes piora após o início dos antibióticos. Essa resposta pode ser atenuada com um curso oral de 8 dias de corticoterapia que se inicia com 30 mg de prednisolona.

A elevação da área afetada promove drenagem do edema e acelera a recuperação para infecções das partes inferiores das pernas. A dor pode ser aliviada com compressas frias. Trate as condições subjacentes que podem predispor à infecção, tais como *tinea pedis*, dermatite por estase ou trauma.

PREVENINDO A CELULITE RECORRENTE

Cada ataque de celulite causa inflamação linfática e possivelmente algum dano permanente. Episódios graves ou repetidos de celulite podem levar ao linfedema, algumas vezes substancial o suficiente para causar elefantíase. Medidas para reduzir a recorrência da celulite incluem o tratamento da maceração interdigital, a manutenção da pele bem hidratada com emolientes para evitar secura e rachaduras e a redução de qualquer edema subjacente por métodos tais como elevação da extremidade, uso de compressas ou bombas de pressão pneumática e, se apropriado, terapia com diuréticos.

ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA PARA PREVENIR A RECORRÊNCIA. A profilaxia antimicrobiana prolongada é efetiva e segura na prevenção dos episódios recorrentes de infecções de tecidos moles e pode ser continuada por meses ou anos. Os estreptococos causam a maioria dos casos de celulite recorrente. As opções de tratamento incluem injeções intramusculares mensais de 1,2 miliunidade de penicilina benzatina em adultos ou terapia oral com doses 2 vezes ao dia de 250 mg de eritromicina ou 1g de penicilina V. Uma alternativa é fornecer antibióticos orais para o início da terapia tão logo os sintomas da infecção se iniciem. Uma baixa dose de clindamicina oral foi defendida para a prevenção das infecções recorrentes de pele causadas por estafilococos e também pode ser útil para a prevenção da celulite recorrente.

CRIANÇAS. A celulite causada por *H. influenza* agora é rara desde a introdução da vacina contra o *Haemophilus influenza* tipo B (Hib). Atualmente a vacina é usada na rotina de programação de imunização em mais de 100 países.

Celulite de áreas específicas

CELULITE E ERISIPELA DAS EXTREMIDADES

A celulite das extremidades é mais frequentemente causada pelos estreptococos beta-hemolíticos do grupo A e é caracterizada pela expansão de uma placa vermelha, inchada, que tende a ser dolorosa e com uma borda indefinida, que pode cobrir uma área pequena ou grande (Figs. 9-11 e 9-12). Calafrios e febre ocorrem à medida que a placa vermelha se espalha rapidamente, torna-se edemaciada e, algumas vezes, desenvolve bolhas ou supura. As formas menos agudas detectadas em torno de estase de úlcera de perna se espalham lentamente e podem parecer como uma área de eritema sem nenhum inchaço ou febre. A erisipela de extremidade inferior é agora mais comum do que a erisipela facial. O estreptococo do grupo G pode ser um patógeno comum, especialmente em pacientes com mais de 50 anos de idade. Faixas vermelhas, algumas vezes doloridas, de linfangite podem se estender em



Figura 9-11 Celulite. A área infectada é macia, de coloração vermelha intensa e inchada.



Figura 9-12 Celulite. Existe eritema, edema e maciez.

direção aos linfonodos regionais. Ataques repetidos podem causar prejuízo da drenagem linfática, o que predispõe o paciente a mais infecções e inchaço permanente. Essa série de eventos ocorre com mais frequência na porção inferior das pernas de pacientes com estase venosa e ulceração. O estágio final, que inclui fibrose dérmica, linfedema e espessamento epidermal da perna, é chamado de elefantíase.

TRATAMENTO. O tratamento com antibióticos orais ou intravenosos deve ser iniciado imediatamente e, se apropriado, alterado de acordo com os resultados do laboratório (Tabela 9-1). O tempo médio para cura após o tratamento ser iniciado é de 12 dias, com uma variação de 5 a 25 dias. Consulte a seção Tratamento da Celulite para mais detalhes.

ERISIPELAS FACIAIS E CELULITE EM ADULTOS

ERISIPELAS. O termo arcaico Fogo de Santo Antônio descreve com precisão a intensidade dessa erupção. A erisipela é uma celulite superficial com envolvimento linfático. Casos isolados são a regra; formas epidêmicas são raras. Os locais faciais se tornaram raros, mas a erisipela nas pernas é comum. Ela pode se originar de um ferimento traumático ou cirúrgico, mas na maioria dos casos nenhuma porta de entrada é encontrada. Na era pré-antibiótica, a erisipela era a doença mais temida com uma significativa taxa de mortalidade, particularmente em crianças. A maioria dos casos contemporâneos é de intensidade moderada e de curso benigno. Na maioria dos casos, os estreptococos do grupo A são os organismos responsáveis. O segundo organismo causador são os estreptococos do grupo G.

Após os sintomas prodrômicos que duram de 4 a 48 horas e consistem em mal-estar, calafrios, febre (38° a 40°C) e ocasionalmente anorexia e vômitos, um ou mais pontos vermelhos e firmes aparecem no local da infecção. Esses pontos rapidamente aumentam em tamanho, formando um trecho tenso, vermelho, quente, uniformemente elevado, com uma borda externa irregular e nitidamente definida (Fig. 9-13). À medida que o processo se desenvolve, a cor se torna escura, vermelha-escura, e uma vesícula surge na borda avançada e sobre a superfície. Os sintomas de coceira, queimação, sensibilidade e dor podem ser de moderados a severos. Sem tratamento, a erupção cutânea atinge seu auge em aproximadamente 1 semana e retrocede lentamente durante as próximas 1 a 2 semanas.

RECORRÊNCIA. A recorrência após a antibioticoterapia ocorre em 18% a 30% dos casos. Em pessoas particularmente suscetíveis, a erisipela pode ocorrer com frequência por um longo período e, por obstrução dos linfáticos, causa espessamento permanente da pele (linfedema). Ataques subsequentes podem ser iniciados por um trauma mais suave ou podem ocorrer espontaneamente para causar um novo espessamento irreversível da pele. O pavilhão auricular e a porção inferior das pernas são particularmente sensíveis a esse padrão recorrente (Fig. 9-14).

TRATAMENTO. O tratamento é o mesmo que o da celulite estreptocócica (Tabela 9-1). Casos recorrentes podem necessitar de tratamento profilático de longo prazo com baixa dose de penicilina ou eritromicina. Se outros organismos forem encontrados na cultura, um agente diferente é necessário. Consulte a seção Tratamento da Celulite para mais detalhes.



Figura 9-13 Erisipela. Celulite por estreptococos. Fase aguda com eritema intenso.



Figura 9-14 Erisipela. Episódios recorrentes de infecção resultaram em obstrução linfática e causaram espessamento permanente da pele.

CELULITE PERIANAL

A celulite (estreptococos beta-hemolítico do grupo A) em torno do orifício anal é frequentemente mal diagnosticada como candidíase. Ela ocorre mais frequentemente em crianças do que em adultos. Um eritema perianal brilhante estende-se da borda anal aproximadamente 2 a 3 cm em direção à pele perianal vizinha (Figs. 9-15 e 9-16). Meninos são mais afetados do que meninas. Os sintomas incluem defecação dolorosa (52%), sensibilidade e, algumas vezes, fezes sanguinolentas e coceira perianal (78%). Essas crianças não são sistemicamente doentes. A faringite pode preceder a infecção. O diagnóstico diferencial inclui intertrigo por *Candida*, psoríase, infecção por *Enterobius vermicularis*, doença inflamatória intestinal, problema comportamental e abuso de crianças. Os resultados da cultura confirmam o diagnóstico.

O tratamento inicial consiste em um ciclo de 10 a 14 dias de penicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, eritromicina ou outros macrolídeos. Recaídas ocorrem em 39% dos pacientes. Após o tratamento, uma nova amostra da cultura deve ser colhida para avaliar a recorrência. O antibiótico tópico mupirocina (Bactroban) também pode fornecer rápido alívio dos sintomas, mas a terapia sistêmica também é necessária porque ela irá tratar qualquer foco orofaringeano persistente de infecção por estreptococos.



Figura 9-15 Celulite perianal (estreptococos beta-hemolíticos do grupo A). Eritema perianal brilhante se estende do vértice anal para aproximadamente 2 a 3 cm dentro da pele perianal vizinha. Candidíase normalmente é acompanhada por pústulas satélites que se estendem em direção à pele normal fora da borda ativa.

Infecções necrosantes da pele e de tecidos moles

As infecções necrosantes da pele e de tecidos moles frequentemente são profundas e devastadoras. Elas podem envolver os compartimentos fascial e/ou muscular, causar destruição do tecido e ser fatais. Elas são, com frequência, infecções secundárias que se desenvolvem a partir do rompimento da pele em virtude de um trauma ou uma cirurgia. Normalmente elas são causadas por estreptococos ou por uma flora bacteriana mista. Características que sugerem que tecidos mais profundos estão envolvidos são mostradas no Quadro 9-2.

Fasciite necrosante

A fasciite necrosante (FN) é uma infecção do tecido subcutâneo que resulta na destruição de fáscia e gordura. A infecção é mais frequentemente polimicrobiana. Dez por cento das infecções são

Quadro 9-2 **Características que Sugerem uma Infecção Necrosante***

1. Dor severa, constante
2. Bolha relacionada à oclusão de vasos venosos profundos
3. Necrose de pele ou equimose que precede a necrose de pele
4. Gás em tecidos moles, detectado pela palpação ou imagem
5. Edema que se estende além das margens do eritema
6. Anestesia cutânea
7. Sensação rígida, endurecida, do tecido subcutâneo, que se estende para além da área de aparente envolvimento da pele
8. Rápido espalhamento, especialmente durante a antibioticoterapia
9. Toxicidade sistêmica – febre, leucocitose, delírio, falência renal
10. TC ou RMN mostram edema que se estende ao longo do plano fascial

Adaptado de Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections, *Clin Infect Dis* 41:1373-1406, 2005. PMID: 16231249

*Características que sugerem que tecidos mais profundos estão envolvidos.



Figura 9-16 Celulite estreptocócica ocorreu sob o prepúcio simultaneamente com celulite anal neste adulto.

causadas pelos estreptococos do grupo A e podem levar a choque séptico. A FN ocorre em geral nas extremidades, com uma predileção para as partes inferiores das pernas. A FN pode mimetizar a trombose venosa profunda. Fatores predisponentes incluem trauma (com frequência trivial), queimaduras, lascas, cirurgia, nascimento de criança, diabetes melito, catapora, imunossupressão, falência renal, arteriosclerose, infecção odontogênica, malignidades e alcoolismo. Agentes anti-inflamatórios não esteroidais podem alterar a resposta imune e fazer com que uma infecção menor se torne fulminante.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Uma extensão a partir de uma lesão de pele ocorre em 80% dos casos. A lesão inicial frequentemente é trivial, tal como abrasão, picada de inseto, local da injeção (nos viciados em drogas) ou queimadura; 20% dos pacientes não têm lesão visível na pele. Inicialmente existe dor, eritema, edema, celulite e febre alta. O paciente pode estar desorientado e letárgico. O local mostra celulite (90% dos casos), edema (80%), descoloração da pele ou gangrena (70%) e anestesia da pele envolvida. Uma sensação de madeira nos tecidos subcutâneos é característica.

Muitos pacientes são diagnosticados com celulite e enviados para casa; eles retornam quando a condição piora. O vestígio clínico mais consistente é a dor incessante e fora de proporção com os achados clínicos, mesmo se só existir febre moderada ou eritema. Tipicamente existe um inchaço difuso de um braço ou uma perna e intensa dor à palpação. Cerca de 1 ou 2 dias após o início dos sintomas, o paciente tem febre alta, leucocitose, edema com manchas azul-escuro descolorido, exudação em bolhas e bordas com celulite. A bolha com fluido claro rapidamente se torna violácea. A septicemia pode se desenvolver secundariamente e deve ser fortemente suspeita na presença de febre, anorexia, náusea, diarreia, confusão e hipotensão. A progressão para gangrena, algumas vezes com mionecrose, e uma extensão de processo inflamatório ao longo do plano fascial são possíveis. Vinte e cinco por cento dos pacientes irá morrer de choque séptico e falência de órgão.

BACTÉRIA

FORMA MONOMICROBIANA. *S. pyogenes, S. aureus, V. vulnificus, A. hydrophila* e estreptococos anaeróbicos (p. ex., espécies de *Peptostreptococcus*) são isolados com mais frequência. Estafilococos e estreptococos hemolíticos podem ocorrer simultaneamente. Os *S. pyogenes* são vistos com mais frequência após catapora, arranhões e picadas de insetos. A mortalidade nesse grupo alcança 50% a 70% em pacientes com hipotensão e falência de órgãos.

FORMA POLIMICROBIANA. A maioria dos organismos se origina da flora intestinal (p. ex., coliformes e bactérias anaeróbicas). A infecção necrosante polimicrobiana é associada a: (1) procedimentos cirúrgicos que envolvem o intestino ou trauma abdominal penetrante, (2) úlceras de decúbito ou abscessos perianais, (3) locais de injeção em usuários de drogas injetáveis e (4) extensão de um abscesso de Bartholin ou uma infecção vulvovaginal menor.

DIAGNÓSTICO. A tomografia computadorizada (TC) ou imagem por ressonância magnética nuclear (RMN) podem mostrar edema ao longo do plano fascial. Gás pode estar presente em infecções por clostrídeo e aeróbica/anaeróbica misturada, mas nunca está presente em infecções por estreptococos do grupo A. Radiografias planas, TC e ultrassom são úteis na demonstração de bolhas de ar dos tecidos moles. A inspeção direta durante a cirurgia mostra que a fáscia está inchada e acinzentada em aparência, com áreas fibrosas de necrose. Um exudato tênue de cor marrom emerge da ferida. Não existe pus. Os planos tissulares podem ser dissecados com um dedo protegido por luva ou por um instrumento cego. Uma coloração de Gram do exsudato demonstra a presença de patógenos. Cocos Gram-positivos em cadeias sugerem organismos de *streptococcus* (grupo A ou anaeróbicos). Grandes grumos de cocos Gram-positivos sugerem *S. aureus*, mas esse é um organismo primário não usual nessas infecções espalhadas. É necessário obter amostras de cultura de tecidos profundos e obter culturas sanguíneas.

TRATAMENTO

A FN necessita de desbridamento cirúrgico do tecido necrótico, uso de agentes antimicrobianos e cuidados à ferida e de suporte. Pacientes cujos agentes etiológicos não podem ser definitivamente identificados devem ser tratados com regimes antimicrobianos de amplo espectro. A exploração cirúrgica é indicada quando o diagnóstico da infecção é duvidoso e o paciente está muito doente. A cirurgia pode estabelecer um diagnóstico pelo fornecimento de material para cultura, coloração de Gram e exames histopatológicos. Um diagnóstico pode ser feito durante a cirurgia com o "teste do dedo". Quando é feita uma incisão no local e o dedo é inserido, a pele descasca facilmente na fáscia subcutânea. Uma simples drenagem, um desbridamento radical ou amputação são as opções para o tratamento. Imunoglobulina intravenosa pode ser um adjuvante útil no tratamento da síndrome do choque tóxico por estreptococos associada à fasciite necrosante. Um tratamento antimicrobiano precoce e agressivo pode ajudar a evitar a intervenção cirúrgica. Indicações para cirurgia são mostradas no Quadro 9-3. A maioria dos pacientes retorna ao centro cirúrgico 24 a 36 horas após o primeiro desbridamento e diariamente nos dias subsequentes até que não seja mais necessário qualquer desbridamento. As feridas podem liberar quantidades copiosas de fluido tecidual e a administração de fluido frequentemente é necessária (Tabela 9-4).

Quadro 9-3 **Indicações para Cirurgia na Fasciite Necrosante***

1. Não existe resposta aos antibióticos, nenhuma redução na febre ou na toxicidade ou nenhuma perda no avanço.
2. Toxicidade profunda, febre, hipotensão ou avanço da infecção na pele e nos tecidos moles durante a antibioticoterapia.
3. Quando a ferida local mostra qualquer necrose na pele com fácil distensão ao longo da fáscia por um instrumento pontiagudo, é necessária a drenagem e uma incisão mais completa.
4. Qualquer infecção de tecido mole acompanhada por gás em tecidos afetados sugere tecido necrótico e necessita de drenagem operatória e/ou desbridamento.

*Terapia antimicrobiana (Tabela 9-4) é continuada até que os procedimentos cirúrgicos não sejam mais necessários e que haja ausência de febre por 48 a 72 horas.

Tabela 9-4 Tratamento das Infecções Necrosantes de Pele, Fáscia e Músculo

Agente antimicrobiano de primeira linha, por tipo de infecção	Dosagem para adulto	Agente(s) antimicrobiano por pacientes com hipersensibilidade severa à penicilina
Infecção mista		
Ampicilina-sulbactam	1,5-3 g a cada 6-8 h, IV	Clindamicina ou metronidazol* com aminoglicosídeo ou fluoroquinolona
ou		
Piperacilina-tazobactam	3,37 g a cada 6-8 h, IV	
mais		
Clindamicina	600-900 mg/kg a cada 8 h, IV	
mais		
Ciprofloxacina	400 mg a cada 12 h, IV	
Imipenem/cilastatina	1 g a cada 6-8 h, IV	—
Meropenem	1 g a cada 8 h, IV	—
Ertapenem	1 g por dia, IV	—
Cefotaxima	2 g every 6 hr IV	—
mais		
Metronidazol	500 mg a cada 6 h, IV	
ou		
Clindamicina	600-900 mg/kg a cada 8 h, IV	
Infecção por *Streptococcus*		
Penicilina	2-4 miliunidades a cada 4-6 h, IV (adultos)	Vancomicina, linezoide, quinupristina/dalfopristina, ou daptomicina
mais		
Clindamicina	600-900 mg/kg a cada 8 h, IV	
Infecção por *S. aureus*		
Naficilina	1-2 g a cada 4 h, IV	Vancomicina, linezoide, quinupristina/dalfopristina, ou daptomicina
Oxacilina	1-2 g a cada 4 h, IV	—
Cefazolina	1 g a cada 8 h, IV	—
Vancomicina (para cepas resistentes)	30 mg/kg/dia em 2 doses divididas, IV	—
Clindamicina	600-900 mg/kg a cada 8 h, IV	Bacteriostático/potencial de resistência cruzada e emergência de resistência em cepas resistentes à eritromicina; resistência induzida em *S. aureus* resistente à meticilina
Infecção por *Clostridium*		
Clindamicina	600-900 mg/kg a cada 8 h, IV	—
Penicilina	2-4 miliunidades a cada 4-6 h, IV	—

Adaptado de Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections, *Clin Infect Dis* 41:1373-1406, 2005. PMID: 16231249

IV, intravenosamente.

*Se uma infecção por estafilococos estiver presente ou sob suspeição, adicionar um agente apropriado.

FOLICULITE

A foliculite é a inflamação do folículo capilar causada por infecção, irritação química ou injúria física. A inflamação pode ser superficial ou profunda no folículo capilar. A foliculite é muito comum e é vista como um componente de uma variação de doenças inflamatórias da pele, que são listadas na Tabela 9-5.

Na foliculite superficial, a inflamação é confinada à parte superior do folículo capilar. Clinicamente, ela é manifestada como uma pústula indolor ou macia que eventualmente cura sem cicatrizes. Em muitos casos, o eixo do cabelo no centro da pústula não pode ser visto. A inflamação de todo o folículo ou da porção mais profunda do folículo capilar inicialmente parece como uma massa inchada e vermelha, que eventualmente pode crescer em direção à superfície e se tornar uma pústula um pouco maior do que a observada na foliculite superficial. As lesões mais profundas são doloridas e podem curar-se formando cicatrizes.

Tabela 9-5 Doenças Inicialmente Manifestas como Foliculite

Foliculite superficial	Foliculite profunda
Foliculite por estafilococos	Furúnculo ou carbúnculo
Pseudofoliculite da barba (por barbeamento)	Sicose (inflamação de toda a profundidade do folículo)
Infecções fúngicas superficiais (dermatófitos)	Sicose (área da barba): sicose da barba, bacteriana ou fúngica
Candidíase cutânea (pústulas também ocorrem fora do folículo capilar)	Sicose (escalpo): bacteriana
Acne vulgar	Acne vulgar, cística
Acne, mecânica ou quimicamente induzida	Acne por Gram-negativo
Acne por esteroide após retirada de esteroides tópicos	Foliculite por *Pseudomonas*
Queratose pilar	Infecções por dermatófitos fúngicos

Foliculite estafilocócica

A foliculite estafilocócica é a forma mais comum de foliculite infecciosa. Uma pústula ou um grupo de pústulas pode surgir, normalmente sem febre ou outros sintomas sistêmicos, em qualquer superfície do corpo (Fig. 9-17). A foliculite estafilocócica pode ocorrer por causa de injúria, abrasão ou próximo a feridas cirúrgicas ou drenagem de abscessos. Ela também pode ser uma complicação de corticoterapia tópica oclusiva (Fig. 9-18, *A-B*), particularmente se as lesões úmidas estiverem ocluídas por muitas horas. As pústulas foliculares são cultivadas não pelo toque da pústula com um cotonete, mas pela raspagem e retirada de toda a pústula com uma lâmina de nº 15 e a deposição do material dentro de um reservatório de transporte. Alguns casos podem ser tratados com uma compressa morna de Burrow, mas antibióticos orais são usados na maioria dos casos.



Figura 9-17 Foliculite estafilocócica. As narinas são as áreas de reservatório para *S. aureus*. A foliculite pode surgir na pele em torno do nariz.





Figura 9-18 *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). **A,** As pústulas são localizadas nos folículos capilares (foliculite). **B,** Infecções por MRSA frequentemente se iniciam como foliculite, bolhas, abscessos e/ou celulite. Face e virilha são locais comuns.

Pseudofoliculite da barba (bolhosa)

A pseudofoliculite da barba (PFB) é uma reação de corpo estranho ao cabelo. Clinicamente, existe menos inflamação do que na foliculite estafilocócica. A condição ocorre em bochechas e pescoço de indivíduos que são geneticamente inclinados a ter cabelos enovelados e em espiral, que podem se tornar encravados (Fig. 9-19). Essa condição é encontrada em 50% a 75% dos negros e 3% a 5% dos brancos que se barbeiam. Se o corte abaixo da superfície for por barbeamento, a ponta afiada do pelo pode se curvar para dentro da parede do folículo ou emergir e se curvar para trás para penetrar na pele. Uma pápula ou pústula macia e vermelha ocorre no ponto de entrada e permanece até que o cabelo seja removido. Geralmente, o problema é mais severo na área do pescoço, na qual os folículos capilares são mais prováveis de serem orientados para os ângulos baixos da superfície da pele, o que torna a repenetração na pele mais provável. A pseudofoliculite também pode ocorrer nas axilas, na área púbica e nas pernas. A flora bacteriana normal pode eventualmente ser substituída por organismos patogênicos se o problema se tornar crônico. A pseudofoliculite da barba é um problema significante nas forças armadas (Fig. 9-19) e em profissões nas quais os indivíduos necessitam se barbear.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Programas para tratamento e prevenção são resumidos nos Quadros 9-4 e 9-5. A depilação com cera pode levar à repenetração transfolicular. A eletrólise tende a ser cara, dolorosa e com frequência mal-sucedida. A única cura definitiva é a remoção permanente do folículo capilar com remoção do pelo feita com laser.

TÉCNICAS DE BARBEAMENTO. Use técnicas que evitam o fechamento dos poros e a produção de pelo com ponta angulosa. Hidrate a barba antes de raspá-la e lave-a com sabão e água morna para amolecer e suavizar os pelos. Os pelos amolecidos são cortados diretamente, o que os deixam curtos e torna o cabelo menos encravado. Use um gel altamente lubrificante. A navalha PFB é um material especial que barbeia e fecha o poro. O barbeamento muito próximo e com múltiplas navalhas machuca e o barbeamento contra a fibra deve ser evitado. Clipes elétricos que cortam pouco o pelo podem ser uma alternativa ao barbeamento total. Cremes depilatórios com sulfeto de bário ou tioglicolato de cálcio estão disponíveis em todas as farmácias. Eles são uma maneira efetiva de remoção do pelo e de prevenção da pseudofoliculite. Eles são aplicados na pele por 3 a 10 minutos e retirados. O agente químico reduz as ligações de sulfeto no córtex da medula



Figura 9-19 Pseudofoliculite da barba. **A,** Pápulas e pústulas persistem após o barbeamento. **B,** PFB é encontrado principalmente em homens negros. Cicatrizes e queloides podem ocorrer em casos crônicos. **C,** Pápulas vermelhas ocorrem com o eixo do cabelo embutido no seu centro. **D,** Pápulas de diferentes tamanhos podem perdurar indefinidamente.

Quadro 9-4 Programa para o Tratamento da Pseudofoliculite da Barba

1. Interrompa a lavagem, a eletrólise, o uso de cremes depilatórios e a depilação com cera. (A PFB pode piorar durante a primeira semana por causa do novo crescimento.)
2. Utilize uma técnica de limpeza de pelo. Lave a barba por vários minutos em movimento circular com escova de limpeza de roupa ou escova de dente para deslocar os pelos em crescimento.
3. Retire o pelo encravado com a inserção de um instrumento pontiagudo, tal como uma agulha, abaixo da alça do pelo e levante-o firmemente.
4. Um período curto de antibiótico (p. ex., tetraciclinas, cefalosporinas) pode piorar a resolução.
5. Corticosteroides (prednisona a 40 a 60 mg/dia durante 5 a 10 dias) podem ser usados em casos moderados a severos para reduzir a inflamação em torno dos folículos capilares até que o pelo cresça e não seja mais um fator agravante.
6. Triamcinolona acetonida intralesional (2,5 a 10 mg/mL) é utilizada para pápulas vermelhas que perduram.
7. Para uma solução de longo prazo da pseudofoliculite da barba, a remoção a laser dos pelos pode ser a melhor opção.

Quadro 9-5 Programa para a Prevenção da Pseudofoliculite da Barba

1. Molhe a barba com água morna. Isso hidrata o pelo de modo que ele é cortado mais facilmente e deixa uma ponta que não é afiada.
2. Use uma escova de dente de cerdas macias em movimento circular para deslocar as pontas dos pelos que perfuram a pele. Faça isso antes de se barbear e na hora de dormir. Use uma agulha estéril para deslocar as pontas fixas dos pelos.
3. Reduza os intervalos entre o barbear. Evite se barbear com lâminas duplas ou triplas.
4. Faça a barba com barbeadores elétricos (p. ex., Norelco, Braun, Remington) em um comprimento mínimo de 1 mm. Compre em lojas próprias ou em www.electrishaver.com.
5. Faça a barba com lâmina "The Bump Fighter " (American Safety Razor Co., Staunton, Va) (www.asrco.com), uma lâmina simples com cobertura de polímero e folha. Essa lâmina especial corta o pelo em um comprimento correto e previne que ele entre novamente na pele. Use uma espuma espessa de gel (p. ex., Aveeno, Edge gel ou "Bump Fighter Shaving gel"). Evite esticar a pele enquanto se barbeia. Faça a barba com a lâmina na direção do crescimento do pelo. Lave a lâmina após cada barbear para prevenir a tração que ocorre com o acúmulo de cabelo entre a lâmina e a proteção. Aplique compressa quente após se barbear.
6. Alternativamente, use um barbeador elétrico, evitando a proximidade do aparelho. As lâminas de barbear podem ser encomendadas na Delasco: 608 13th Avenue, Council Bluffs, Iowa 51501-6401. Fone: 1-800-831-6273.
7. Aplique uma loção ácida glicólica (p. ex., loção Nutraplus) para reduzir a hiperqueratose.
8. Considere o uso de depilatórios químicos para remover o pelo.

Adaptado de Crutchfield CE: *Cutis* 61:351, 1998; and Perry PK: *J Am Acad Dermatol* 46:S113, 2002. PMID: 11807473

do cabelo. As fibras do cabelo enfraquecido se quebram quando o material é retirado e deixam uma ponta macia do cabelo que tem uma menor probabilidade de encravar. Esses produtos são irritantes e só são tolerados 1 ou 2 vezes por semana. Se essas medidas falharem, o barbeamento deve ser descontinuado indefinidamente.

LASER. Vários lasers diferentes estão disponíveis para a remoção permanente dos pelos da barba.

Queratose pilar

A queratose pilar é um achado comum nos aspectos posterolaterais da porção superior dos braços e anterior das coxas. A erupção é mais comum em atópicos (veja p. 168). Clinicamente, um grupo de pequenas e pontuais pústulas foliculares permanece na mesma área por anos. Estudos histológicos mostram que a inflamação realmente ocorre fora do folículo capilar. Riscar, vestir roupar justas ou fazer uso de tratamentos com abrasivos pode infectar essas pústulas estéreis e causar uma erupção difusa (Fig. 9-20). É importante reconhecer essa entidade para se evitar tratamento desnecessário e prejudicial. Muitos pacientes não atentam para essas pequenas e insignificantes bolhas. A queratose pilar resiste a todos os tipos de tratamento. Os antibióticos orais ativos contra *S. aureus* são usados se a foliculite se desenvolver. Os esteroides tópicos do grupo V fornecem alívio temporário quando a área se torna seca e inflamada. Cremes com ureia (p. ex., Vanamida) e misturas com ácido lático (Lac-Hydrin, AmLactin) amolecem a pele.



Figura 9-20 Queratose pilar e foliculite. A queratose pilar é um achado frequente na parte anterior da coxa. Um grupo de pústulas foliculares pequenas e pontudas permanece nas mesmas áreas por anos. Arranhões, uso de roupas apertadas ou tratamento com abrasivos podem infectar essas pústulas estéreis e causar uma erupção difusa.

Sicose da barba

A sicose implica inflamação folicular de toda a profundidade do folículo capilar e pode ser causada por infecção com *S. aureus* ou fungos dermatófitos. (Consulte o Capítulo 13 sobre infecções fúngicas para uma discussão de sicose fúngica.) A doença ocorre somente em homens que começam a se barbear. Ela se inicia com a aparência de pequenas pápulas foliculares ou pústulas, que rapidamente se tornam mais difusas à medida que o barbear continua (Figs. 9-21, 9-22 e 9-23). A reação à doença varia muito entre os indivíduos. A infiltração pelo folículo pode ser suave ou extensa. Os casos mais infiltrados se curam com cicatrizes. Em casos crônicos, as pústulas podem permanecer confinadas a uma área, tais como o lábio superior ou o pescoço. Os pelos são depilados com dificuldade na sicose estafilocócica e com relativa facilidade na sicose fúngica. Os pelos devem ser removidos e examinados para fungos e o material purulento deve ser enviado para cultura. As infecções fúngicas tendem a ser mais severas e produzem áreas de inflamação mais profundas e maiores. As infecções bacterianas foliculares normalmente se apresentam com pústulas discretas. A pseudofoliculite (seção anterior) tem uma aparência similar.

A inflamação localizada é tratada topicamente com mupirocina (pomada Bactroban). A doença extensiva é tratada com antibióticos orais (p. ex., dicloxacilina, cefalexina) por pelo menos 2 semanas ou até que todos os sinais de inflamação tenham desaparecido. As recorrências não são incomuns e necessitam de um ciclo adicional de antibióticos orais. A barba deve ser feita com uma lâmina limpa.



Figura 9-21 Sicose da barba. Pústulas foliculares profundas são concentradas em áreas não lavadas neste paciente.



Figura 9-22 Sicose da barba. Um caso anormalmente extenso que envolve o pescoço e a face.



Figura 9-23 Sicose da barba. Várias pústulas rapidamente limpas com cefalexina 500 mg, 4 vezes ao dia.

Acne queloidal

A acne queloidal (Cap. 24) é uma forma primária de alopecia. A palavra acne é um termo impróprio. Ela é uma cicatriz da foliculite crônica de etiologia desconhecida, localizada no pescoço posterior e que eventualmente resulta na formação de um grupo de pápulas queloidais. Ela ocorre somente em homens e é mais comum em negros. Ela pode ser iniciada ou agravada por dispositivos de proteção da cabeça. As pápulas foliculares ou pústulas (Fig. 9-24) se desenvolvem no dorso do pescoço. Elas coalescem em placas firmes e nódulos. Histologicamente, existe inflamação, fibroplasia e desaparecimento das glândulas sebáceas. O estágio inflamatório pode ser assintomático. Doença subclínica extensa pode estar presente e pode ser responsável por algumas das perdas permanentes de cabelo. Eventualmente, o paciente descobre um grupo de pápulas rígidas (Fig. 9-25). O estágio inflamatório perdura por meses ou anos. O grau de inflamação varia de um grupo discreto de pústulas à formação de abscessos em todo o dorso do pescoço e no escalpo. Vários fios de cabelo podem se projetar a partir de um simples folículo e assemelhar-se à foliculite de cabelos em tufos.

A foliculite de cabelos em tufos pode não ser uma doença específica, mas é secundária à foliculite progressiva, tal como a foliculite decalvante, a celulite dissecante ou a acne coloidal (p. XXX). O supercrescimento de micro-organismos não parece ter papel importante na patogênese.

TRATAMENTO

A etiologia bacteriana nunca foi provada, mas a acne queloidal normalmente responde a ciclos de curto ou longo prazo de antibióticos orais. Diferentes classes de antibióticos podem ter que ser testadas antes que o controle seja alcançado. Cefalosporinas, trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim, Septra), dicloxacilina e a amoxicilina-clavunalato potássica (Augmentin) foram bem-sucedidos em casos individuais. O controle com um antibiótico pode diminuir com o tempo e o paciente pode ter que ser tratado com um antibiótico diferente para a supressão continuada de longo prazo. Espumas com esteroides tópicos (Olux), aplicadas 2 vezes ao dia em curtos períodos, podem controlar a inflamação e reduzir o queloide. Uma injeção intralesional de triancinolona reduz o queloide, mas esse tratamento deve ser retardado até que a infecção seja controlada. A excisão cirúrgica pode ser necessária se tratos sinusais persistentes se formarem. O sucesso na terapia cirúrgica de casos avançados pode ser alcançado com a utilização de vários métodos, enquanto a destruição folicular do processo é alcançada. A excisão com fechamento primário é um excelente tratamento cirúrgico para casos extensos e refratários. Lesões extremamente grandes devem ser retiradas em múltiplos estágios.



Figura 9-24 Foliculite profunda. Pústulas foliculares são rodeadas por eritema e inchaço. Toda a estrutura folicular está inflamada. Estafilococos foram isolados em cultura.



Figura 9-25 Acne queloidal. Pápulas queloidais podem eventualmente se formar na parte de trás do pescoço após inflamação crônica dos folículos capilares.

FURÚNCULOS E CARBÚNCULOS

Um furúnculo (abscesso ou tumor) é uma coleção aprisionada de pus que forma uma massa dolorida, firme ou flutuante. A celulite pode preceder e ocorre em conjunto com ele. Um abscesso é uma cavidade formada por loculações digitiformes de tecido de granulação e pus, que se estende para fora, ao longo dos planos, e de pouca resistência. Os furúnculos são incomuns em crianças, mas sua ocorrência aumenta em frequência após a puberdade. A furunculose ocorre como uma infecção autolimitada, na qual uma ou várias lesões estão presentes ou como doença crônica, recorrente, que perdura por meses ou anos, e afeta um ou vários membros da família. A maioria dos pacientes com furunculose esporádica ou recorrente parece ser de outra maneira normal e ter um sistema imune intacto.

Localização

As lesões podem ocorrer em qualquer local, mas favorecem áreas predispostas à fricção ou a um trauma menor, tais como abaixo do cinto, porção anterior das coxas, nádegas, virilhas e cintura.

Bactéria

O *S. aureus* é o patógeno mais comum. A cepa infectante pode ser encontrada durante períodos quiescentes nas narinas e no períneo. Existe evidência de que as narinas anteriores são o local primário, a partir do qual os estafilococos são disseminados para a pele. Outros organismos aeróbicos (*E. coli, P. aeruginosa, S. faecalis*) ou anaeróbicos (*Bacterioides, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus*) podem causar furúnculos. Em geral, a microbiologia dos abscessos reflete a microflora da parte anatômica do corpo envolvido. Os anaeróbicos são encontrados no períneo e em alguns abscessos de cabeça e pescoço. Os abscessos das regiões perirretal e perianal frequentemente são reflexos da flora fecal. Aproximadamente 5% dos abscessos são estéreis. A bactéria coloniza a pele em pacientes com dermatite atópica, eczema e sarna.

Condições predisponentes

A oclusão da virilha e das nádegas com roupas, especialmente em pacientes com hiper-hidrose, encoraja a colonização bacteriana. Anormalidades foliculares, evidentes pela presença de comedões, pápulas acneiformes e pústulas, são frequentemente encontradas nas nádegas e axilas de pacientes com furunculose recorrente naquelas áreas; esses achados sugerem o diagnóstico de hidradenite supurativa (p. 260).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A lesão se inicia como uma pápula profunda, firme e macia, que aumenta rapidamente para um nódulo macio e profundo que permanece estável e dolorido por dias e então se torna flutuante (Figs. 9-26 a 9-28). A temperatura é normal e não existem sintomas sistêmicos. A dor se torna moderada a severa à medida que o material purulento se acumula. A dor é mais intensa em áreas nas quais a expansão é restrita, tais como o pescoço e canal auditivo externo. O abscesso permanece profundo e reabsorve-se ou torna-se saliente e rompe na superfície. A cavidade do abscesso contém



Figura 9-26 Um furúnculo é um abscesso que exsuda material purulento por uma única abertura. Esta fotografia mostra uma lesão de tamanho médio.



Figura 9-27 A superfície deste furúnculo sofreu erosão e exsuda material purulento.

uma quantidade surpreendentemente grande de pus e pedaços brancos de tecido necrótico. O ponto de ruptura se cura com cicatriz.

Os carbúnculos são agregados de folículos infectados. A infecção se origina profundamente na derme e no tecido subcutâneo, formando uma massa ampla, vermelha, inchada, que se envolve lentamente, profunda, dolorosa, que aponta e drena através de múltiplas aberturas. Mal-estar, calafrios e febre precedem ou ocorrem durante a fase aguda. A extensão profunda para dentro do tecido subcutâneo pode ser seguida por descamação e extensa cicatriz. Áreas com derme espessa (isto é, o dorso do pescoço, o dorso do tronco e os aspectos laterais das coxas) são os locais preferidos. Na era pré-antibiótica, existiam algumas fatalidades.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias doenças podem ser manifestadas como furúnculos (Tabela 9-6). A estrutura mais comum e que é mal interpretada como um furúnculo é um cisto pilar do escalpo ou um cisto epidermal rompido. As paredes dos cistos se rompem espontaneamente e extravasam o material branco amorfo para dentro da derme (Fig. 9-29). Uma intensa reação inflamatória, de corpo estranho, ocorre em horas e forma um abscesso estéril. O tratamento de um cisto rompido consiste em se fazer uma incisão linear por cima da superfície e retirar o material branco com uma pressão manual e fazer uma curetagem. Algumas vezes, as paredes do cisto podem ser forçadas através da incisão e retiradas. Em muitos casos, a parede não pode ser removida porque ela se fundiu à derme durante o processo inflamatório. Não são necessários antibióticos.

Tabela 9-6 Doenças Inicialmente Manifestadas como Furunculose ("Tumores")

Doença	Localização
Furunculose bacteriana	Qualquer superfície do corpo
Furunculose recorrente em tecidos machucados	Nádegas ou qualquer localização
Cisto epidermal rompido	Áreas pré-auricular e pós-auricular, face, tórax, dorso
Hidradenite supurativa	Axilas, virilhas, nádegas, sob as mamas
Acne cística	Face, tórax, dorso
Doenças de imunodeficiência primária*	Qualquer superfície do corpo
Imunodeficiência secundária†	Qualquer superfície do corpo
Outros: diabetes, alcoolismo, desnutrição, anemia severa, debilidade	Qualquer superfície do corpo

*Síndrome da hiperglobulinemia E associada a abscessos por estafilococos (síndrome de Job), doença granulomatosa crônica, síndrome de Chédiak-Higashi, deficiência de C3, hipercatabolismo de C3, hipogamaglobulinemia transitória da infância, imunodeficiência com timoma, síndrome de Wiskott-Aldrich.
†Leucemia, leucopenia, neutropenia, imunossupressão terapêutica.



Figura 9-28 Furúnculo (tumor). Massa inchada e alargada com material purulento que inicia a exsudação a partir de vários pontos na superfície.



Figura 9-29 Cisto epidermal rompido. Este é comumente mal interpretado como um furúnculo. Uma grande massa de material branco, amorfo e pus exsudam após ser feita uma incisão linear sobre a superfície.

TRATAMENTO DE FURÚNCULOS

COMPRESSAS MORNAS. Muitos furúnculos são autolimitados e respondem bem a aplicações frequentes de compressas quentes e úmidas, que fornecem conforto e provavelmente a localização e evidenciação dos abscessos.

INCISÃO, DRENAGEM E VEDAÇÃO. O controle primário dos abscessos cutâneos deve consistir em incisão e drenagem. Em geral, a cultura de rotina e uma antibioticoterapia não são indicadas para abscessos localizados em pacientes com defesas do hospedeiro presumivelmente normais. O abscesso não está pronto para drenagem até que a pele esteja fina e a massa subjacente se torne macia e flutuante. A pele em torno da área central é anestesiada com 1% de lidocaína. A ponta de lâmina cirúrgica nº 11, em forma de lança, é inserida e movida em paralelo às linhas da pele através da fina e obliterada pele, criando uma abertura pela qual o pus pode ser exprimido facilmente com uma leve pressão. Deve ser tomado cuidado para evitar a extensão da incisão em uma pele firme e não obliterada. Uma cureta é inserida através da abertura e cuidadosamente empurrada para trás e para frente para quebrar as adesões e deslocar os fragmentos de tecido necrótico. A drenagem contínua pode ser realizada em abscessos muito grandes através de empacotamento da cavidade com uma longa faixa de gaze com iodo. O final da faixa é inserido através da alça da cureta. A cureta então é torcida para segurar a gaze, inserida profundamente para dentro da cavidade e girada na direção reversa e removida concomitantemente, enquanto a gaze é mantida no local com um fórceps de ponta fina. A seguir, a gaze é trabalhada dentro da cavidade com o fórceps até que a resistência seja alcançada. A gaze rapidamente se torna saturada e deve ser removida posteriormente e substituída por outra.

CULTURA E COLORAÇÃO DE GRAM. Estes estudos são indicados quando existem abscessos recorrentes, uma falha em responder à terapia convencional, toxicidade sistêmica, envolvimento da face central, abscessos que contêm gás ou envolvem músculo ou fáscia ou quando o paciente é imunocomprometido. O material para a cultura e para a coloração de Gram é coletado em seringa estéril através da inserção da agulha através da pele íntegra sobre o abscesso. Se organismos anaeróbicos forem suspeitos, o material deve ser rapidamente transportado para o laboratório na seringa ou imediatamente inoculado em um tubo anaeróbico. A cultura de um abscesso normalmente demora 48 horas ou mais para se determinar qual bactéria está presente. A coloração de Gram fornece um rápido meio de diagnóstico.

ANTIBIÓTICOS. Pacientes com furunculose recorrente aprendem que podem, algumas vezes, parar a progressão de um abscesso com o início de antibióticos antiestafilocócicos aos primeiros sinais de inchaço e eritema tipicamente localizados (Tabela 9-1). Eles continuam a usar antibióticos por 5 a 10 dias. Os antibióticos devem ser iniciados imediatamente para atenuar a evolução do abscesso. Os antibióticos têm pouco efeito uma vez que o abscesso tenha se tornado flutuante.

Furunculose recorrente

As doenças que se manifestam como furunculose recorrente são listadas na Tabela 9-6.

CONTROLE

Embora a infecção recorrente em geral cesse espontaneamente após 2 anos, poucos pacientes têm episódios repetidos de furúnculos que duram por anos. Vários membros de uma família podem ser afetados. A maioria desses pacientes é normal e possuem um sistema imune intacto. A maioria das pessoas não carrega *S. aureus* em suas narinas e no períneo. Os objetivos da terapia são reduzir ou eliminar a cepa patogênica. O programa de tratamento para a furunculose recorrente é descrito no Quadro 9-6.

Quadro 9-6 **Programa de Tratamento da Furunculose Recorrente**

ERRADICAÇÃO DO TRANSPORTE NASAL DE *S. AUREUS*

Programa de primeira escolha:

1. O principal método de controle da furunculose recorrente é a aplicação de pomada de mupirocina, 2 vezes ao dia, nas narinas anteriores, nos primeiros 5 dias de cada mês. Esse regime reduz a recorrência em 50%. *PMID: 8638999*
2. Faça cultura das narinas anteriores a cada 3 meses para confirmar a efetividade da medida anterior. Repita a aplicação de mupirocina ou considere antibióticos orais para as falhas no tratamento.

Programa para falhas no tratamento tópico:

1. Prescreva amoxicilina/clavunalato 375 ou 625 mg, 3 vezes ao dia, por 7 a 10 dias ou uma penicilina similar semissintética seguida por 450 a 600 mg de rifampina, uma vez ao dia, por 7 a 10 dias. *PMID: 16787615* Quando a cultura das narinas der positivo para *S. aureus*, a rifampina sozinha (administrada em intervalos de 3 meses) reduz significativamente a incidência de infecção. O tratamento inicial com antibióticos por 2 meses não oferece benefício na prevenção de recorrências.
2. Outra abordagem é o tratamento com clindamicina oral (150 mg diariamente) por 3 meses. *PMID: 3184334* O tratamento com antibióticos sistêmicos erradica os organismos patogênicos das narinas, do períneo e de furúnculos.

OUTRAS MEDIDAS PARA SE ERRADICAR *S. AUREUS*

Instrua o paciente a:

1. Lavar todo o corpo e os dedos com uma escova, a cada dia e durante 1 a 3 semanas com Betadine, Hibiclens ou sabão pHisoHex. A frequência das lavagens deve ser reduzida se a pele se tornar seca.
2. Mudar toalhas e roupas de cama diariamente.
3. Mudar roupas de vestir com frequência.
4. Lavar abundantemente a cada dia os instrumentos de barbear.
5. Evitar mexer no nariz.

ERISIPELOIDE

A erisipeloide é uma infecção aguda de pele causada pelo bacilo *Erysipelothrix thusiopathiae* (ou *E. insidiosa*), Gram-positivo, arredondado e não esporulante. Ele é responsável por causar infecção em várias dezenas de espécies de mamíferos e outros animais e peixes. Os humanos se tornam infectados através da exposição a animais ou a produtos animais infectados ou contaminados. A doença é um perigo ocupacional para pessoas que manipulam carne não processada e produtos animais, tais como pescadores (envenenamento do peixe, envenenamento de caranguejo, dedo selado, dedo de baleia), açougueiros (erisipela suína), fazendeiros e veterinários. Pacientes que têm repetidas infecções sabem que elas respondem à penicilina e tratam essas infecções sozinhos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação mais comum é uma lesão cutânea, autolimitada e erisipeloide. Infecções difusas cutâneas e sistêmicas ocorrem raramente. Aproximadamente 1 a 7 dias (uma média de 3 dias) após o contato animal, um eritema amorfo e vermelho surge no local de inóculo e estende-se centrifugamente por 3 a 4 dias até alcançar um tamanho fixo de aproximadamente 10 cm de diâmetro (Fig. 9-30). Um centro limpo ocorre com frequência. A celulite estreptocócica (erisipela) tem cor vermelha brilhante, é dolorida e espalha-se rapidamente. A infecção também ocorre na face, no pescoço e na sola do pé. Existe ardência, coceira e desconforto; a linfangite ou os sintomas constitucionais se desenvolvem em poucos pacientes. Artropatia, algumas vezes de longa duração, pode se desenvolver. Essa doença é autolimitada e pode retroceder espontaneamente. A recaída pode ocorrer entre 4 dias e 2 semanas após as lesões serem completamente sanadas. Formas difusas e sistêmicas com extensas placas vermelhas em forma de diamante, artrite séptica e endocardite são raras.



Figura 9-30 Erisipeloide. Aproximadamente 3 dias após o contato com um animal ou peixe, um eritema vermelho e amorfo surge no local de inóculo e se estende centrifugamente.

DIAGNÓSTICO

O organismo pode ser isolado por biopsia ou amostras sanguíneas em meio de cultura padrão.

TRATAMENTO

Embora existam muitos casos de formas cutâneas da doença com um curso autolimitado, todos os pacientes devem receber antibióticos para prevenir a progressão para a doença sistêmica e o desenvolvimento de endocardite. A doença responde a penicilina G, cefalosporinas, eritromicina e fluoroquinolonas.

DACTILITE DISTAL BOLHOSA

A dactilite distal bolhosa (DDB) é uma infecção superficial da almofada anterior da impressão digital. A faixa de idade da maioria dos pacientes relatados é de 2 a 16 anos, mas também são relatados casos em adultos. A DDB se apresenta como uma bolha de 10 a 30 mm de diâmetro. Ela é mais comumente causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (Fig. 9-31). O *S. aureus* é a causa em poucos pacientes relatados. Uma bolha maior cheia de um fluido purulento se forma na superfície volar da porção distal dos dedos. Um diagnóstico firme pode ser feito com coloração de Gram e cultura do fluido da bolha. O tratamento consiste em incisão, drenagem e ciclo de 10 dias de antibióticos antiestreptocócicos sistêmicos. A DDB pode ocorrer na falange proximal e nas áreas palmares das mãos e pode se manifestar como bolhas múltiplas.



Figura 9-31 Dactilite distal bolhosa. Esta infecção superficial da almofada anterior da porção distal dos dedos é causada mais comumente por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. (Cortesia de Lucia Martin-Moreno, MD).

SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA

A síndrome da pele escaldada estafilocócica (SPES) é uma doença de bolhas causada pelas toxinas do *Staphylococcus aureus* esfoliativo (ETs). Essas toxinas causam divisão intraepidérmica através da camada granular pela quebra da desmogleína 1, uma proteína caderina desmossômica que medeia a adesão célula-célula dos queratinócitos na camada granular. O impetigo bolhoso é a forma localizada da SPES. Ela se inicia com uma infecção de pele com cepa de *S. aureus* produtora de ETs que podem ser recuperados a partir da bolha. A forma generalizada da SPES afeta recém-nascidos (doença de Ritter) e crianças, mas raramente adultos. O fluido da bolha é estéril, mas o *S. aureus* pode ser isolado de locais distantes, tais como o nariz. A SPES pode então se desenvolver a partir da absorção sistêmica dos ETs de locais colonizados que são então espalhados através da corrente sanguínea para a pele. Ela é explicada por uma falta de imunidade às toxinas e por imaturidade renal em crianças, o que leva a uma fraca eliminação das toxinas. Existem três formas sorológicas de ETs estafilocócicas (ETA, ETB e ETC). A ETA e a ETB causam a SPES. A ETB é mais frequentemente isolada do que a ETA em crianças com SPES generalizada.

Toxina epidermolítica

As bolhas no impetigo bolhoso e na síndrome da pele escaldada SPES são causadas pela toxina esfoliativa liberada pelos estafilococos. Em pacientes com impetigo bolhoso, a toxina produz bolhas localizadas no local da infecção. Em casos da síndrome da pele escaldada, a toxina circula por todo o corpo e causa bolhas em locais distantes daquele da infecção. A toxina é antigênica e quando elaborada elicia uma resposta de anticorpo. Duas formas antigenicamente distintas – toxina A e toxina B – foram identificadas. O anticorpo da toxina epidermolítica está presente em 75% das pessoas normais com mais de 10 anos de idade, um fato que explica a raridade da SPES em adultos. É especulado que as toxinas agem na desmogleína 1, um componente dos desmossomas nas células epiteliais que medeiam a adesão célula-célula. Esse ataque causa uma bolha logo abaixo do estrato córneo similar à que é vista no pênfigo foliáceo.

Incidência

A forma infantil da SPES é mais frequentemente vista em crianças saudáveis. Aproximadamente 62% das crianças têm menos de 2 anos de idade; 98% têm 6 anos ou menos. O tipo adulto da SPES generalizada (raro) está associado a doenças subjacentes relacionadas a imunossupressão, imunidade anormal e insuficiência renal. O risco de morte por SPES é menor do que 5% entre as crianças, mas entre os adultos a síndrome normalmente ocorre naqueles que estão imunossuprimidos e o risco de morte pode ser tão alto quanto 60%.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SPES se inicia com uma infecção localizada, com frequência inaparente, de *S. aureus* na conjuntiva, na garganta, nas narinas ou no umbigo. Um eritema difuso e macio surge; a pele tem uma textura parecida com lixa e similar àquela vista na febre escarlate. O eritema é frequentemente acentuado nas áreas flexural e perioricial. Entretanto, a erupção da febre escarlate não é macia. A temperatura aumenta e dentro de 1 ou dois dias a pele se enruga, forma bolhas transientes, descama em grandes folhas e deixa uma superfície úmida, vermelha e resplandencente (Figs. 9-32 até 9-36). Uma pressão menor induz à separação da pele (sinal de Nikolsky). A área de envolvimento pode ser localizada, mas ela com frequência é generalizada. A perda de fluido evaporativo de grandes áreas está associada a um aumento da perda de fluido e desidratação. Uma crosta amarela se forma e a superfície desnuda seca e racha. A cura ocorre entre 7 e 10 dias, acompanhada pela descamação similar àquela vista na febre escarlate. A reepitelização é rápida por causa do alto nível de divisão na epiderme. A distinção entre a forma localizada de SPES e o impetigo bolhoso pode ser difícil. Os critérios em favor da SPES localizada são: (1) ausência de células inflamatórias na derme durante a biopsia, (2) pele eritematosa com fragilidade, (3) fenômeno de Nikolsky em torno das lesões, e (4) uma cultura negativa, resultado da bolha intacta. A erupção estafilocócica escarlatiforme é similar à SPES, exceto pelo fato de que não há formação de bolha ou casca na pele.



Figura 9-32 Síndrome estafilocócica da pele escaldada. A face está frequentemente envolvida. A pele se torna vermelha e segue-se a formação de bolhas. As bolhas se rompem e deixam uma base com erosão que se parece com uma queimadura.

SÍNDROME ESTAFILOCÓCICA DA PELE ESCALDADA



Figura 9-33 Síndrome estafilocócica da pele escaldada. Uma erupção escarlatiforme surge, seguida por rugas na epiderme parecidas com papel. Surgem então bolhas em torno dos orifícios do corpo e na axila e virilha. Folhas de epiderme então se soltam e deixam uma base eritematosa úmida. A cicatrização ocorre em 5 a 7 dias.



Figura 9-34 Síndrome estafilocócica da pele escaldada. Fase esfoliativa, durante a qual a epiderme superior é solta.

FISIOPATOLOGIA

A toxina epidermolítica é filtrada através do glomérulo e parcialmente reabsorvida no túbulo proximal em que ela sofre catabolismo pelas células do túbulo proximal. A taxa de filtração glomerular em crianças é menor do que 50% da taxa em um adulto normal, que é alcançada no segundo ano de vida. Isso pode explicar por que crianças, pacientes com falência renal crônica e aqueles em hemodiálise podem estar predispostos à SPES.

DIAGNÓSTICO

Na SPES, a biopsia mostra divisão da epiderme no estrato granuloso próximo à superfície da pele do pescoço; existe inflamação limitada. Bolhas com uma fina cobertura são flácidas e se rompem facilmente. Amostras de cultura devem ser feitas do olho, do nariz, da garganta, da bolha e de qualquer área visivelmente afetada. Os resultados da cultura de pele e sangue com frequência são negativos em crianças e positivos em adultos. A SPES tem que ser diferenciada da necrólise epidermal tóxica, uma rara doença com risco de vida, na qual ocorre uma necrose epidermal na espessura total. Histologicamente, a necrólise epidermal tóxica mostra separação dermal-epidermal, em vez da separação na camada granular na epiderme, vista na SPES, e um intenso infiltrado inflamatório. Uma porção congelada de pele descamada é uma maneira confiável de se estabelecer rapidamente o diagnóstico. Muitos dos casos relatados em adultos têm resultados positivos de cultura de sangue; crianças menores de 5 anos raramente apresentam sepse. Culturas das bolhas também foram relatadas como positivas, mas isso pode ser resultado de contaminação. Vários pacientes adultos relatados recebiam esteroides sistêmicos.

TRATAMENTO

Os corticosteroides são contraindicados porque interferem nos mecanismos de defesa do hospedeiro. Hospitalização e antibioticoterapia intravenosa são desejáveis em casos extensos. A maioria das bactérias *S. aureus* produtoras de toxinas produzem penicilinase. A terapia sistêmica de primeira linha é a flucloxacilina oral ou intravenosa ou fármaco similar ativo contra *Staphylococcus aureus*, produtores de beta lactamase. Pacientes com doença limitada podem ser controlados em casa com antibióticos orais, tais como dicloxacilina 25 mg/kg por dia, ou uma cefalosporina é prescrita por no mínimo uma semana. Antibióticos tópicos não são necessários. A pele do paciente deve ser lubrificada com loções suaves e leves e lavadas com pouca frequência. Compressas úmidas podem causar secura e rachaduras e devem ser evitadas. Suabes nasais do paciente e de parentes devem ser realizados para identificar carreadores nasais assintomáticos de *Staphylococcus aureus*. Surtos em enfermarias e berçários podem ser desencadeados por profissionais de saúde, que também devem ser avaliados.



Figura 9-35 Síndrome estafilocócica da pele escaldada. A infecção frequentemente se inicia durante os primeiros dias de vida, na área de contato com a fralda; em crianças mais velhas, a face é o local típico. A toxina produzida nessas áreas entra na circulação e afeta toda a pele.



Figura 9-36 Síndrome estafilocócica da pele escaldada. A erupção se espalha para a axila, as pernas e o tronco. A área de contato com as fraldas é envolvida em recém-nascidos.

INFECÇÃO POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

A *P. aeruginosa* é um bastão aeróbico, Gram-negativo, intestinal e saprofítico com uma predileção por ambientes úmidos. Na pele humana normal, as espécies de *Pseudomonas* são parte da flora transitória da pele e são encontrados principalmente na área anogenital, nas axilas e no canal auditivo externo. Os cocos Gram-positivos exercem um efeito inibitório no crescimento de espécies de *Pseudomonas*. Em hospedeiros imunocomprometidos, fissuras e erosões na pele, locais de venopuntura, tubos nasogástricos e endotraqueais e cateteres urinários são as portas usuais de entrada. A bactéria pode colonizar áreas mornas e úmidas da pele, tais como dobras cutâneas (espaços interdigitais dos pés), canais auditivos, queimaduras, úlceras e as áreas embaixo das unhas. São também encontradas em áreas úmidas de escoamento (pias, canos e ralos) e drenos e em cremes e pomadas tópicos pouco preservados. A bactéria *P. aeruginosa* produz pigmentos fluorescentes difusos, incluindo pioverdina e um pigmento solúvel fenazina chamado piocianina. A piocianina surge azul ou verde e com pH neutro ou alcalino e é a fonte da denominação aeruginosa. Um metabólito orgânico pode dar um odor frutado a algumas lesões cutâneas. O mesmo odor na cultura é uma qualidade específica da *P. aeruginosa*. A *Pseudomonas* sobrevive pobremente em um ambiente ácido. Existem muitos sorotipos.

A *Pseudomonas* infecta áreas mornas e úmidas em pessoas saudáveis. A foliculite e o intertrigo ocorrem por causa da mudança temporária na umidade e temperatura da pele, que permitem o supercrescimento da pseudomonas. A correção do ambiente alterada resulta em resolução da infecção. Infecções graves e com risco à vida ocorrem em pacientes com imunidade prejudicada, tais como aquelas com queimaduras sérias ou leucemia aguda ou aqueles que recebem terapia imunossupressora.

O tratamento oral das infecções por *Pseudomonas* é possível com fluoroquinolonas, tais como ciprofloxacina cloridato (Cipro).

Foliculite por *Pseudomonas*

De 8 horas a 5 dias ou mais (período médio de incubação de 48 horas) após o uso de banheira de hidromassagem contaminada, toboágua, piscina de fisioterapia ou esponja contaminada, a foliculite por *Pseudomonas* se desenvolve em 7% a 100% dos pacientes expostos. A taxa de incidência é significativamente maior em crianças do que em adultos, possivelmente porque eles tendem a perder mais tempo na água. Tomar uma chuveirada após o uso de facilidades contaminadas não oferece proteção.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O paciente típico tem aproximadamente 50 placas de 0,5 a 3 cm, pruríticas, arredondadas e de urticária, com uma pápula ou pústula central localizada em toda a superfície da pele, exceto na cabeça (Fig. 9-37). A erupção pode ser folicular, maculopapular, vesicular, pustular ou uma erupção polimórfica que inclui todos esses tipos de lesões. Mulheres que usam roupa de banho estão sob risco aumentado (Figs. 9-37 a 9-42). A erupção, na maioria dos casos, torna-se limpa em 7 a 10 dias, deixa pontos redondos vermelho-amarronzados e hiperpigmentação pós-inflamatória, mas os pacientes relataram ter culturas recorrentes das lesões por períodos tão longos quanto 3 meses. A transmissão da infecção de pessoa para pessoa não é possível. Mal-estar e fadiga podem ocorrer durante os dias iniciais da erupção. A febre é incomum e baixa quando a infecção surge.

PATOFISIOLOGIA

Sob condições normais, a infecção por *P. aeruginosa* não pode ser induzida pelo inóculo do micro-organismo dentro da superfície da pele intacta de pessoas imunocompetentes. A oclusão e a hidratação do estrato córneo favorecem a colonização da pele com *P. aeruginosa*. Isso pode explicar por que a erupção cutânea é mais séria em áreas cobertas por um maiô. Os sorotipos de *P. aeruginosa* 0:9 e 0:11 são mais comumente isolados em lesões de pele, mas outros sorotipos foram relatados. Três condições estão associadas à foliculite: exposição prolongada à água, número excessivo de banhos e cuidado inadequado a água de piscinas. O organismo ganha uma entrada via folículos capilares ou rachaduras na pele. A temperatura aumentada da pele promove a transpiração, o que aumenta a penetração da bactéria na pele. Também pelo uso intenso, existem células descamadas de pele na água que fornecem uma rica fonte de nutrientes orgânicos para a bactéria. A ambígua *P. aeruginosa* rapidamente se multiplica em água com temperatura aumentada.

ADMINISTRAÇÃO

A infecção é autolimitada, mas uma compressa morna de ácido acético a 5% (vinagre branco), aplicada por 20 minutos, 2 a 4 vezes ao dia e/ou creme de sulfadiazina de prata (Silvadene) podem ser de alguma ajuda. Casos resistentes à terapia tópica podem ser tratados oralmente com ciprofloxacina (Cipro) 500 ou 750 mg, 2 vezes ao dia.



Figura 9-37 Foliculite por *Pseudomonas*. As pápulas foliculares, vesículas e pústulas progridem para papulopústulas vermelhas que têm uma pústula central.

FOLICULITE POR *PSEUDOMONAS*



Figura 9-38 Placas de urticária com pústulas localizadas primariamente nas áreas cobertas pelas roupas de banho.



Figura 9-39 As lesões podem se iniciar como máculas vermelhas e com coceira que progridem para pápulas e pústulas. As lesões são prevalentes nas áreas intertriginosas ou sob as roupas de banho.



Figura 9-40 O eritema normalmente torna-se limpo em 7-14 dias e cura-se sem cicatriz.

Medidas preventivas incluem filtração contínua da água para eliminar a pele descamada, monitoramento frequente dos níveis dos desinfetantes e troca frequente da água, especialmente durante o uso pesado. Banheiras e piscinas públicas de uso contínuo e intenso devem ser drenadas completamente todos os dias, e o interior delas deve ser limpo diariamente com uma solução ácida. Uma quantidade grande de banhistas, água turbulenta e aeração tornam difícil a manutenção de níveis satisfatórios de cloro. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças recomenda uma concentração de cloro ou brometo livre de 3 a 6 ppm, com guias de saúde e segurança para SPAs e piscinas públicas. O pH recomendado em uma piscina é entre 7,6 e 7,8, porque um pH maior da água altera a dissociação do cloro ou do brometo e os torna menos efetivos. Além disso, frequentemente é necessário mais cloro para manter os mesmos níveis dessa substância em temperaturas mais altas, tal como em ofurôs. A infecção também pode ser prevenida pela redução da abrasividade dos pisos das piscinas ou ofurôs, visto que a maioria dos casos da síndrome de foliculite por *Pseudomonas* em mão e pés afeta crianças com uma fina camada de estrato córneo da epiderme nas palmas das mãos e nas solas dos pés.

Celulite por *Pseudomonas*

A celulite por *Pseudomonas* pode ser localizada ou pode ocorrer durante septicemia por *Pseudomonas*. A forma localizada ocorre como uma infecção secundária na pele dos dedos dos pés ou da virilha (Fig. 9-42), escaras, úlceras de estase, queimaduras, áreas enxertadas abaixo do prepúcio do pênis e após um ferimento. A maceração ou oclusão dessas lesões cutâneas encoraja uma infecção secundária com *Pseudomonas*. A supressão da flora bacteriana normal com antibióticos de amplo espectro encoraja uma infecção secundária. A infecção por *Pseudomonas* com frequência é insuspeita e, dessa forma, a terapia apropriada é retardada. Erosões profundas e necrose tecidual podem ocorrer antes do diagnóstico correto ser feito. Dor intensa é muito característica do envolvimento de uma infecção. A pele se torna vermelha-escura (Fig. 9-42). Um material verde-azulado, purulento, com um odor frutado ou pardacento se acumula como uma área vermelha e endurecida, que se torna macerada e então sofre erosão. Vesículas e pústulas podem ocorrer como lesões satélites. A erupção pode se espalhar para cobrir grandes áreas e ser acompanhada por sintomas sistêmicos. A septicemia por *Pseudomonas* pode produzir uma celulite profunda, endurecida e necrótica, que se assemelha a outras formas de celulite infecciosa.

TRATAMENTO

O tratamento consiste em compressas mornas de ácido acético 5% (vinagre branco), aplicadas por 20 minutos, 4 vezes ao dia. Infecções localizadas respondem ao tratamento oral com ciprofloxacina (Cipro) 500 ou 750 mg, 2 vezes ao dia. Infecções graves podem responder à clinofloxacina administrada intravenosamente.



Figura 9-41 Celulite por *Pseudomonas*. Maceração ocorrida na área intertriginosa entre o pênis e o escroto. Ocorre uma celulite dolorosa. A cultura mostrou *Pseudomonas*.



Figura 9-42 Área inflamada tem odor pardacento semelhante ao de suco de uva.

Otite externa

Umidade excessiva e trauma que prejudicam as defesas naturais do canal auditivo são as causas mais comuns de precipitação da otite externa. A inflamação do canal auditivo externo pode ser localizada ou difusa, aguda ou crônica. Condições predisponentes incluem trauma externo, perda da cobertura protetora do canal, maceração da pele por água ou umidade e obstrução glandular. A otite aguda externa é normalmente causada por *P. aeruginosa* ou *S. aureus*.

A otite externa é uma inflamação do canal auditivo externo. Ela ocorre de uma forma branda, autolimitada (ouvido de nadador) ou como uma doença aguda e crônica, recorrente e debilitante. O cerume normalmente acídico inibe o crescimento de bactérias Gram-negativas e forma uma camada protetora que desencoraja a maceração. O nado ou a manipulação excessiva do canal durante a limpeza podem romper essa barreira natural. As doenças inflamatórias, tais como psoríase, dermatite seborreica e dermatite eczematosa, rompem a barreira normal e facilitam a infecção. A *Pseudomonas* é a bactéria mais comum isolada de ambas as formas, moderada e severa, de otite externa. A maioria dos casos, entretanto, representa uma infecção mista com outras bactérias Gram-negativas (*Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniar*) e Gram-positivas (*S. epidermidis*, estreptococos beta-hemolíticos). Infecções fúngicas com *Candida* ou *Aspergillus niger* algumas vezes ocorrem, e esses organismos podem ser os patógenos primários.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Desconforto, eritema e inchaço do canal com descargas variáveis são os sinais e sintomas comuns. Os estágios iniciais são caracterizados por eritema, edema e um acúmulo de restos celulares úmidos no canal. Uma tração no pavilhão auricular pode provocar dor. Se a doença progride, o eritema se irradia para dentro do pavilhão auricular e o material purulento obstrui parcialmente e exsuda pelo canal. A dor se torna constante e mais intensa. A celulite do pavilhão auricular e da pele vizinha à orelha, acompanhada por um exsudato mucopurulento denso que sai do canal, pode resultar da infecção por *Pseudomonas* (Figs. 9-43, 9-44 e 9-45). Entretanto, na maioria dos casos, isso indica uma infecção secundária por estafilococos ou estreptococos.

Os linfáticos da orelha externa podem estar permanentemente danificados durante um ataque de celulite, predispondo o paciente a episódios recorrentes de erisipelas por estreptococos no pavilhão auricular. Ataques recorrentes são causados por manipulação ou mesmo por um trauma suave. Inflamação eczematosa e infecção do ouvido externo e da pele circunvizinha podem ocorrer por várias razões, tais como irritação pelo exsudato purulento, cortes e manipulações ou alergia a medicações tópicas. A manipulação habitual pode fazer com que essa doença persista por anos.



Figura 9-43 Celulite por *Pseudomonas*. Todo o pavilhão auricular e o tecido vizinho se tornaram inflamados após um episódio de otite externa.



Figura 9-44 Otite externa. A inflamação crônica do canal progrediu para envolver o pavilhão auricular. Eritema e escamas (eczema) seguiram-se à manipulação crônica do canal auricular. Esteroides tópicos do grupo V foram necessários para o controle.

OTITE EXTERNA ECZEMATOSA

O eczema do canal auditivo tende a ser crônico ou recorrente. Os pacientes se apresentam com eritema e coceira. Alergia a preparações tópicas (tais como sulfato de neomicina e dicromato de potássio) é uma causa comum. Pacientes que sofrem de otite externa eczematosa e que falham na resposta a esteroides tópicos devem ser testados para alérgenos.

TRATAMENTO. O tratamento dos pacientes com otite externa inclui limpeza, terapia tópica com acidificante e agentes antimicrobianos e antibioticoterapia sistêmica, quando indicado. O tratamento dos pacientes com otite externa crônica inclui limpeza e desbridamento acompanhado por acidificação tópica e agentes de secagem.

LIMPEZA E DESBRIDAMENTO. A limpeza é essencial para o tratamento; o eritema deve ser evitado. Restos escamosos, cerume e pus são removidos por sucção ou irrigação com uma seringa.



Figura 9-45 Otite externa. O eczema do pavilhão auricular tornou-se infectado e dolorido. As culturas mostraram infecção por estafilococos e não *Pseudomonas*. Dicloxacilina 500 mg, 4 vezes ao dia, controlou a infecção. Esteroides tópicos do grupo V foram então usados para tratar o eczema.

TERAPIA TÓPICA

ESTEROIDES TÓPICOS. Gotas de solução de dipropionato de betametazona a 0,05% de (uma solução de esteroide do grupo III), aplicada 2 vezes ao dia no ouvido, curam a otite externa existindo ou não infecção. *PMID:15949095* Gotas de fluocinolona acetonida em óleo de amendoim a 0,01% (DermOtic) para os ouvidos estão disponíveis para o tratamento da otite eczematosa externa crônica. Com o aplicador, aplique cinco gotas de óleo dentro do ouvido afetado.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS. Os antibióticos tópicos devem ser considerados para infecção localizada no canal. A ofloxacina administrada 2 vezes ao dia é tão segura e efetiva para a otite externa quanto a cortisporina administrada 4 vezes ao dia. Uma amostra de cultura da drenagem do canal é obtida.

TRACOLIMUS. A aplicação de pomada de tracolimus 0,1% no canal auditivo externo é uma opção efetiva no tratamento livre de corticosteroide na terapia crônica da otite externa resistente. Uma amostra de pomada de tracolimus 0,1% (Protopic) é inserida no canal auditivo externo no segundo ou terceiro dia. *PMID: 17440424*

ACIDIFICAÇÃO. A acidificação é acompanhada por uma solução tópica de ácido acético 2% (Domeboro ótico). Algumas soluções adicionam hidrocortisona para inflamação (VöSol HC ótico). A acidificação cria um ambiente que é inóspito para bactérias Gram-negativas e fungos. Esses são tratamentos efetivos na maioria dos casos e, quando utilizados após a exposição à mistura, um excelente tratamento profilático.

ABSORVENTE. Os absorventes de orelhas são feitos por faixas de algodão ou tecido fino e inseridos no canal para agir como um conduíte para a aplicação de soluções óticas. Se devidamente saturados, eles irão manter a medicação em contato com todas as superfícies do canal. A solução tem que ser adicionada quase toda hora para manter a saturação. Novos absorventes são inseridos diariamente. O uso de um absorvente normalmente é desnecessário na inflamação branda, mas pode ser considerado quando o canal é parcialmente obstruído por inchaço e edema. O absorvente tem que ser introduzido antes de o canal inchar, pois isso torna a inserção dolorosa ou impossível.

TERAPIA ANTIMICROBIANA SISTÊMICA. As infecções que progridem além do canal do pavilhão auricular e em tecidos vizinhos são tratadas oralmente com ciprofloxacina (Cipro) 500 ou 750 mg, 2 vezes ao dia.

PREVENÇÃO

A prevenção da otite externa recorrente é feita para minimizar o trauma no canal auditivo e evitar a exposição à água. Enxugar os ouvidos com um secador de cabelo e evitar a manipulação do canal auditivo externo pode ajudar a prevenir a recorrência.

TRATANDO O ECZEMA

Esteroides tópicos do grupo III ou IV, compressas mornas e antibióticos orais são usados quando a inflamação eczematosa e a infecção ocorrem no ouvido externo e na pele circunvizinha. Eles podem ser instilados profundamente no canal com a conexão de uma seringa cheia com medicação a um Zollinger ou a uma ponta descartável de metal, e então o canal auditivo pode ser preenchido sob visão direta em microscópio. (Consulte a seção sobre o tratamento da inflamação eczematosa no Cap. 3.)

Uma injeção local de triamcinolona acetonida no canal auditivo externo é efetiva no controle da otite externa crônica, que pode ser acompanhada pelo espessamento da pele no canal auditivo externo.

Otite Externa Maligna

A otite externa maligna é uma infecção com risco de vida oriunda do canal auditivo externo. A infecção se espalha para envolver os ossos temporal e adjacente. Em geral, ela é iniciada por um trauma autoinfligido ou iatrogênico no canal auditivo externo. Pacientes com otite externa maligna apresentam uma história de otite externa não resolvida com duração de várias semanas ou meses (Fig. 9-46). A maioria dos pacientes tem diabetes melito. A infecção por *Pseudomonas* penetra no epitélio e invade os tecidos moles subjacentes. Existe dor severa na orelha, que piora à noite, e eliminação purulenta. O canal externo é edematoso. A granulação pode estar presente, decorrente da junção cartilaginosa óssea no assoalho do canal ou anteriormente. A infecção então penetra no assoalho do canal na junção óssea cartilaginosa e se espalha até a base do crânio. A otite externa maligna é uma osteomielite da base do crânio. Casos mais avançados apresentam paralisia do nervo craniano, envolvendo mais frequentemente o nervo craniano VII. O diagnóstico requer cultura das secreções do ouvido e exame patológico do tecido de granulação.



Figura 9-46 Otite externa maligna. A infecção grave do ouvido ocorreu após meses de inflamação crônica do pavilhão auricular.

ESTUDOS DE IMAGEM

Os estudos de imagem podem incluir tomografia computadorizada (TC), escaneamento ósseo com medronato tecnécio (Tc) 99m e cintigrafia com citrato de gálio (Ga) 67. O diagnóstico é confirmado por estudos de escameamento nuclear e TC do osso temporal e da base do crânio. Os escaneamentos de TC mostram evidência de envolvimento da doença fora do canal auditivo externo; 70% dos pacientes apresentam erosão óssea e 25% envolvimento do ápice petroso. Pacientes com envolvimento do ápice petroso apresentam paralisia do nervo craniano. Os achados da TC do envolvimento do osso temporal não são completamente correlacionados aos resultados clínicos dos pacientes. *PMID: 17680261* Os critérios para o diagnóstico estão listados no Quadro 9-7.

ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da otite externa maligna evoluiu primariamente da cirurgia para uma terapia médica prolongada da osteomielite subjacente com restos cirúrgicos limitados que leva à cura (veja o algoritmo de Administração da otite externa maligna [Fig. 9-47]).

Quadro 9-7 **Critérios de Diagnóstico da Otite Externa Maligna**

Critérios obrigatórios:*

- Dor intensa e prolongada
- Edema
- Exsudato purulento
- Tecido de granulação
- Microabscessos (quando operado)
- Scan ósseo com Tc99 positivo no osso temporal (importante na detecção de osteomielite)
- Falha no tratamento local frequentemente mais do que uma semana
- Recuperação da *Pseudomonas* em cultura
- Envolvimento de tecidos moles e destruição óssea (envolvimento nasofaríngeo) na TC

Critérios ocasionais:

- Diabetes
- Envolvimento do nervo craniano (a partir da extensão subtemporal da infecção)
- Radiografia positiva
- Condição debilitante
- Idade avançada

*Todos os critérios obrigatórios devem estar presentes para se fazer o diagnóstico.

Adaptado de Cohen D, Friedman P: The diagnostic criteria of malignant external otitis, *J Laryngol Otol* 101(3):216-221, 1987. *PMID: 3106547*

TRATAMENTO DE OTITE EXTERNA MALIGNA



Figura 9-47 (Com permissão da Fundação de Pesquisa da Meningite, 2008; acessado em www.meningitidis.org.)

A terapia consiste no uso de cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima ou ceftriaxona) e fluoroquinolona (ciprofloxacina ou ofloxacina). A associação de ciprofloxacina e ceftazidima é eficiente em contrabalançar a resistência aumentada da *P. aeruginosa* às quinolonas. Cirurgia não é indicada.

Infecção pé de atleta

A infecção pé de atleta por *Pseudomonas* é uma entidade clínica distinta que, com frequência, é mal diagnosticada como *tinea pedis*. Uma escama espessa, branca, macerada e com descoloração verde pode surgir em infecções pés de atleta de pessoas que calçam botas úmidas (Fig. 9-48). A característica clínica mais constante é um tecido empapado nos dedos dos pés e pele imediatamente adjacente. Em sua forma mais suave, o tecido afetado é úmido, amolecido e branco. Os segundo, terceiro e quarto dedos são os locais mais comuns de envolvimento inicial. Formas mais sérias podem progredir para denudação da pele afetada e produção profusa, serosa ou purulenta. Na maioria dos casos, essa denudação encharcada envolve todos os dedos e se estende para a superfície plantar e para as superfícies dorsal e plantar dos dedos, e para uma área de aproximadamente 1 cm além da base dos dedos na superfície plantar do pé. Todos os pacientes são homens com pés grandes, pés quadrados e espaços interdigitais estreitos. Um contato pele a pele muito próximo e a fricção entre os dedos são características constantes. O exame com luz de Wood pode mostrar uma fluorescência verde-branca que resulta da elaboração da pioverdina e uma coloração verde pode ser encontrada em meias, bandagens, unhas e exsudatos secos. A coloração verde é causada pela elaboração de piocianina bacteriana. *Pseudomonas* ou uma flora misturada de organismos de *Pseudomonas* e fungos podem ser isolados a partir de uma crosta encharcada.

TRATAMENTO

Primeiro, as camadas espessas, edemaciadas e desvitalizadas da epiderme são eliminadas. Aplicações repetidas de nitrato de prata (0,5%) ou ácido acético 5% (vinagre branco) nos dedos e nas superfícies dorsal e plantar promovem a secagem e suprimem a bactéria. Creme de gentamicina, creme de sulfadiazina de prata (Silvadene) ou pasta de Castellani (gel Derma-Cas) são então aplicados até que a infecção seja resolvida. Infecções que não respondem à terapia tópica são tratadas com ciprofloxacina (Cipro) 500 ou 750 mg, 2 vezes ao dia. Algumas cepas de *Pseudomonas* desenvolveram resistência ao Cipro.

Medidas para prevenir reinfecção incluem o uso de pequenas compressas de gaze entre os dedos para prevenir a oclusão, o uso de sandálias ou sapatos abertos para aumentar a evaporação do suor e o uso de adstringentes, tais como cloreto de alumínio 20% (Drysol), para promover a secagem.



Figura 9-48 Celulite por *Pseudomonas*. Uma grande, erodida e ulcerada lesão iniciada a partir de escama no dedo do pé. A pele em torno das erosões foi corada de verde.

Ectima gangrenoso

O ectima gangrenoso (EG) é uma manifestação cutânea da septicemia por *P. aeruginosa* que afeta tipicamente pacientes imunossuprimidos, particularmente aqueles com neutropenia. A *P. aeruginosa* sistêmica normalmente complica condições debilitantes, tais como leucemia, queimaduras e fibrose cística. Muitos outros patógenos podem produzir lesões clinicamente indistinguíveis. Ela não deve ser confundida com pioderma gangrenoso ou ectima estreptocócico. É uma entidade rara, mas altamente característica, que é patognômica de infecção por *Pseudomonas*. As lesões representam uma infecção metastática de *P. aeruginosa* originada do sangue para a pele ou uma lesão primária sem bacteremia. A taxa de mortalidade é alta para a forma septicêmica e de aproximadamente 15% nos casos sem bacteremia. A doença é rara e ocorre em somente 1,3% a 6% dos pacientes com sepse por *Pseudomonas*. Normalmente existem menos de 10 lesões.

Todos os pacientes têm fatores predisponentes que aumentam os riscos de infecção. O EG ocorre em pacientes imunocomprometidos (neoplasia, leucemia, tratamento imunossupressivo, pacientes que receberam órgão transplantado, desnutrição, diabetes), em pacientes queimados e naqueles tratados com penicilina. Muitos pacientes têm uma desordem que leva à severa neutropenia ou pancitopenia. A maioria dos casos surge durante uma septicemia por *P. aeruginosa*, mas formas não septicêmicas são descritas em crianças e adultos. Casos não septicêmicos ocorrem sem imunossupressão evidente ou neutropenia e podem acontecer após uma antibioticoterapia.

As lesões consistem em múltiplas úlceras não contíguas ou úlceras solitárias. Elas começam como máculas isoladas, vermelhas e purpúricas que se tornam vesiculares, endurecidas e, mais tarde, bolhosas ou pustulares. As pústulas podem se tornar hemorrágicas. As lesões permanecem localizadas ou, mais tipicamente, estendem-se por vários centímetros. A área central se torna hemorrágica e necrótica (Fig. 9-49). A lesão então umedece e forma uma úlcera gangrenosa com uma escara cinza-negra e um halo eritematoso circunvizinho. As lesões ocorrem principalmente nas regiões glútea e perineal (57%), nas extremidades (30%), no tronco (6%) a na face (6%), mas podem ocorrer em qualquer local.

Pacientes septicêmicos têm altas temperaturas, calafrios, hipotensão e taquicardia ou taquipneia, ou ambos. A neutropenia é um achado constante e a contagem absoluta de neutrófilos se correlaciona intimamente com o resultado clínico. A maioria dos pacientes morreu quando a contagem de neutrófilos estava menor do que 500/mm^3 durante ou após a terapia apropriada. As lesões na pele têm cicatrização lenta (uma média de 4 semanas).

Os mecanismos postulados são a vasculite causada por bacilos na parede do vaso, por circulação de imunocomplexos e/ou pelo efeito de exotoxinas ou endotoxinas bacterianas.



Figura 9-49 Ectima gangrenoso. Uma manifestação cutânea da septicemia por *Pseudomonas*. Uma grande massa vesicular, bolhosa e hemorrágica está localizada na coxa.

ADMINISTRAÇÃO (FORMA SEPTICÊMICA)

1. Pegue uma biopsia profunda da pele (4 a 5 mm) para estudos histopatológicos, com coloração especial para identificação de bactérias no tecido.
2. Colete uma amostra de biopsia da pele para cultura.
3. Realize aspiração com seringa das lesões para realizar a coloração de Gram para um diagnóstico rápido.
4. Colete amostras de cultura de sangue, especialmente durante os picos de febre.
5. Inicie a antibioticoterapia sistêmica apropriada após as coletas para cultura. A doença não septicêmica localizada pode necessitar somente de terapia tópica, tais como compressas úmidas com nitrato de prata (0,5%) ou ácido acético 5% (vinagre branco) ou creme de sulfadiazina de prata.

MENINGOCOCCEMIA

A meningococcemia é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*. Ela é transmitida pelas secreções respiratórias. A meningite é a forma mais comum. A septicemia aguda (meningococcemia) mata mais rápido do que qualquer outra doença infecciosa. Choque e morte podem ocorrer em horas. A meningococcemia crônica é rara e assemelha-se à síndrome artrite-dermatite da gonococcemia.

Transmissão

A maioria dos casos é esporádica, mas surtos localizados ocorrem.

Carreadores assintomáticos estão entre as principais fontes de transmissão. Os meningococos estão presentes na nasofaringe de aproximadamente 10% a 20% das pessoas saudáveis. A maioria dos casos tem início com a aquisição de um novo organismo pela colonização da nasofaringe, seguida pela invasão sistêmica e pelo desenvolvimento de bacteremia. A invasão do SNC então ocorre. Infecção viral, aglomeração domiciliar, doença crônica e pessoas que têm deficiências na via comum do complemento (C3, C5-9) estão sob risco aumentado. Os fatores tardios do complemento são necessários para a bacteriólise.

Incidência

A cada ano, 2.400 casos de doença meningocócica ocorrem nos Estados Unidos. A incidência é mais alta em crianças; 32% dos casos ocorrem em pessoas com 30 anos de idade ou mais. O sorogrupo C causou 35% dos casos; sorogrupo B, 32%; e sorogrupo Y, 26%. Mais da metade dos casos entre crianças com menos de um ano de idade são causados pelo sorogrupo B, para o qual não existe vacina.

Fisiopatologia

Uma infecção viral pode facilitar a invasão da corrente sanguínea pelo *N. meningitidis*. O *N. meningitidis* invade pequenas células endoteliais dos vasos sanguíneos e libera as endotoxinas bacterianas. A endotoxina promove a liberação de citocinas pelas células endoteliais, monócitos e macrófagos. Isso causa grave hipotensão, redução do rendimento cardíaco e permeabilidade endotelial. Uma anoxia do órgão e uma maciça coagulação intravascular disseminada podem resultar em falência de órgãos, choque e morte.

A permeabilidade reduzida e a trombose levam ao infarto e à produção de pequenas áreas púrpuras com um padrão irregular.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Consulte o quadro denominado Vias da Doença Meningite mais adiante neste capítulo. O período de incubação varia de 2 a 10 dias, mas a doença começa tipicamente 3 a 4 dias após a exposição. As manifestações clínicas variam de somente febre a choque séptico fulminante com púrpura fulminante. Existe um início repentino de febre, uma intensa dor de cabeça, náusea, vômito, pescoço rígido e erupção na pele em mais de 70% dos casos. Lesões purpúricas (60%), pápulas eritematosas (32%) (Figs. 9-50 até 9-53), máculas rosa-claro (28%) e petéquias conjuntivais (10%) são os sinais cutâneos relatados. As petéquias da meningococcemia normalmente são mais largas e mais azuis do que as



Figura 9-50 Meningococcemia. Uma erupção papular não hemorrágica envolve as axilas, o tronco, os punhos e os tornozelos. A erupção se torna subsequentemente petequial.



Figura 9-51 Meningococcemia. Uma erupção maculopapular pode se desenvolver e durar por mais de 48 horas. A erupção petequial então se inicia no tronco e nas pernas em áreas nas quais é aplicada pressão.

MENINGOCOCCEMIA



Figura 9-52 Meningococcemia. As lesões se tornam confluentes e formam manchas hemorrágicas, frequentemente com necrose central como visto aqui neste dedo.

Figura 9-53 As petéquias podem estar localizadas no centro de máculas claras. A confluência das lesões podem então resultar em manchas hemorrágicas, frequentemente com necrose central.



petéquias pontuais causadas por trombocitopenia ou vasculite leucocitoclástica. As equimoses (diâmetro > 10 mm) são principalmente observadas em pacientes com coagulação intravascular disseminada grave. Delírio e coma são frequentes. A taxa de fatalidade é de 7%. As taxas mais altas ocorrem entre crianças com menos de um ano de idade. A doença meningocócica causa morbidade substancial: 9% a 11% dos pacientes têm sequelas (p. ex., incapacidade neurológica, perda de membros e perda de audição).

Doença fulminante e púrpura fulminante

A septicemia meningocócica fulminante é caracterizada por uma rápida proliferação dos meningogocos na circulação, o que resulta em concentrações muito altas de bactéria e endotoxina meningocócica. Grandes cargas bacterianas estimulam uma intensa resposta inflamatória intravascular e levam ao colapso circulatório progressivo e a uma coagulopatia grave. Os pacientes desenvolvem insuficiência renal, adrenal e da função pulmonar e coagulação intravascular disseminada com lesões trombóticas na pele, nos membros, nos rins, nas adrenais, no plexo coroide e, ocasionalmente, nos pulmões. Complicações vasculares podem levar a gangrena (Fig. 9-54) e autoamputação das extremidades distais. É particularmente provável que a meningococcemia se torne complicada em crianças com menos de 2 anos de idade. A síndrome rapidamente fatal de Waterhouse-Friderichsen ou a septicemia fulminante resulta em sangramento maciço para dentro da pele e em destruição hemorrágica em ambas as glândulas suprarrenais. Deficiências adquiridas de proteínas C e S podem contribuir para a patogênese da púrpura fulminante. A imaturidade do sistema da proteína C em crianças jovens pode explicar o risco aumentado.

DIAGNÓSTICO

Os meningococos (*N. meningitidis*) são diplococos Gram-negativos encapsulados. Eles são separados em 13 grupos com base na soroaglutinação dos polissacarídeos capsulares. Os sorogrupos A, B, C, Y e W-135 são identificados na maioria dos casos mais recentes. Os sorogrupos B e C são responsáveis pela maioria dos casos distribuídos pelo mundo. Um diagnóstico de meningite meningocócica é suspeito em pacientes com febre, erupção, sinais meningiais, estado mental alterado, e é confirmado com pleocitose e coloração de Gram com ou sem cultura de fluido cerebroespinal (FCE) ou sangue ou lesões da pele. A meningococcemia precoce pode se apresentar sem nenhuma erupção ou sinais meningeais. As petéquias são os sinais clínicos que melhor distinguem os pacientes admitidos com doença meningocócica suspeita. As equimoses são específicas para a doença meningocócica. A condição geral reduzida e a consciência reduzida são outros valiosos sinais diagnósticos. A avaliação do FCE permanece o padrão-ouro para o diagnóstico de meningite bacteriana. Existe uma leucocitose polimorfonuclear no FCE. Diplococos Gram-negativos são identificados por coloração de Gram do FCE e esfregaços das petéquias. Um diagnóstico rápido pode ser feito com uma biopsia das lesões da pele. As bactérias são detectadas em amostras de lesões hemorrágicas da pele por cultura, coloração de Gram, ou ambos, em 63% dos pacientes. A reação da cadeia de polimerase (PCR) é cada vez mais usada no diagnóstico da meningite meningocócica, incluindo a sorogrupagem e tipagem da sequência de multilocos. Na sepse meningocócica, a lesão de pele corada para Gram é significativamente mais sensível (72%) do que o FCE corado por Gram (22%). Os resultados para amostras de biopsia de punção não são afetados pelos antibióticos, pois a coloração de Gram confere resultados positivos mais de 45 horas após o início do tratamento, e a cultura confere resultados positivos mais de 13 horas após a coleta. Os organismos são isolados por cultura de sangue em quase 100% dos casos, mas os resultados não estão disponíveis por 12 a 24 horas. Descarte deficiências de complemento em doença complicada e recorrente ou familiar.

Texto continua na p. 378.



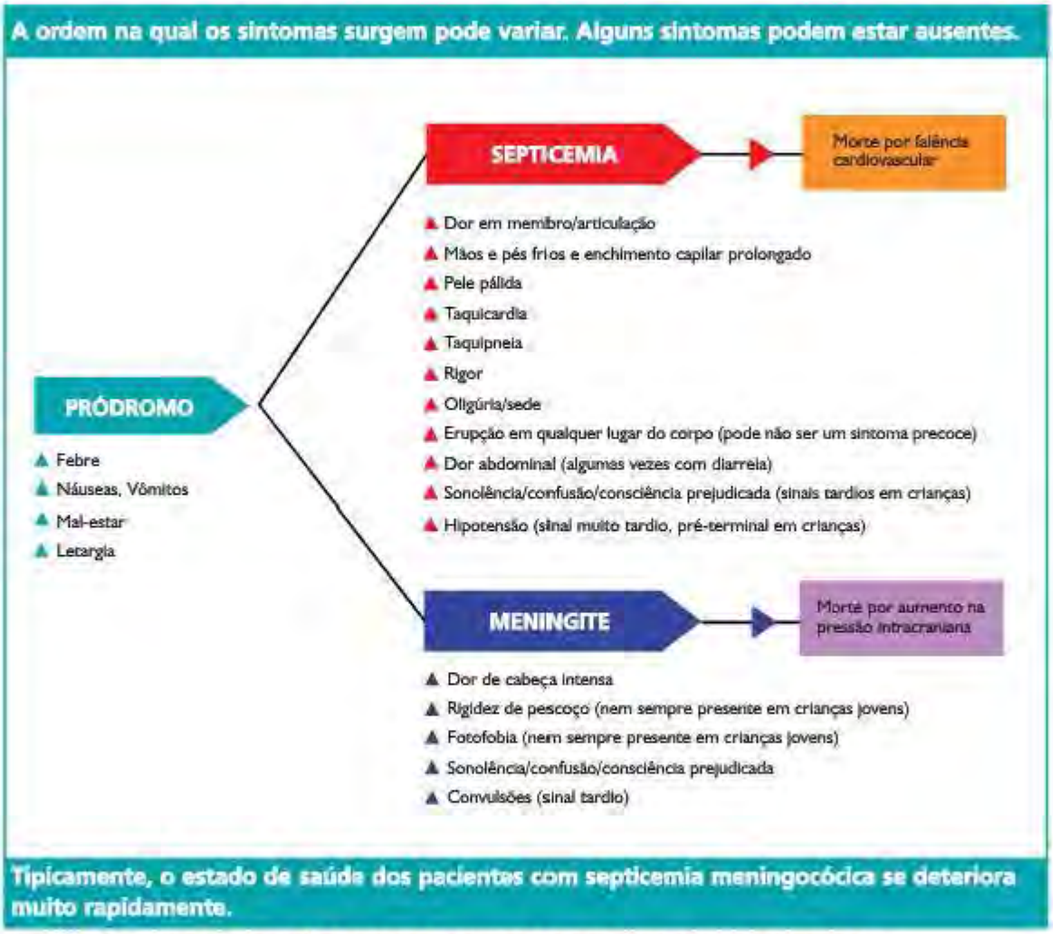
Figura 9-54 Púrpura fulminante. A septicemia bacteriana resulta em necrose, trombose de pequenos vasos e coagulação intravascular disseminada e frequentemente é associada à falência de múltiplos órgãos. Várias amputações podem ser necessárias.

Via da Doença Meningite

A doença meningocócica tem duas apresentações clínicas principais: a meningite e a septicemia, que frequentemente ocorrem juntas. A septicemia é mais comum e mais danosa. Ela tende a ser mais fatal quando ocorre sem a meningite.

Um paciente com septicemia se apresenta com sintomas muito diferentes de outro com meningite.

Este diagrama ilustra o desenvolvimento dos sinais e sintomas nos confins do espectro da doença meningocócica. É importante que os sinais da meningite ou septicemia subjacente sejam procurados em todos os pacientes febris sem uma causa óbvia para a febre; e nos pacientes que estão sem febre e que têm uma história de febre. A doença meningocócica avançada pode passar despercebida se os sinais a seguir não forem procurados. As percepções e as preocupações de pais e pacientes devem ser seriamente levantados.



RECÉM-NASCIDOS TAMBÉM PODEM MOSTRAR OS SEGUINTES SINTOMAS:

- Fraca alimentação
- Irritação, particularmente quando manipulados, com um choro alto ou gemido
- Tônus anormal, aumentado ou reduzido, ou postura anormal
- Olhar vago, fracamente responsivo ou letárgico
- Fontanela tensa
- Cianose.

Via da doença meningite. (Com permissão de Meningitis Research Foundation, 2008; acessado em www.meningitidis.org. Consulte o site para referências e notas.)

SINAIS FÍSICOS EM CRIANÇAS COM DOENÇA MENINGOCÓCICA

SISTEMA-ÓRGÃO	SEPTICEMIA	MENINGITE
Respiratório	▲ Taxa respiratória aumentada e trabalho respiratório ocorre precocemente, secundário à acidose e à hipóxia à medida que ocorre falência circulatória.	▲ Nenhuma mudança precoce na doença ▲ Padrões respiratórios anormais vistos mais tarde com aumento crítico na pressão intracraniana. (Varia de hiperventilação a respiração de Cheyne-Stokes ou apneia)
Cardiovascular	**O exame cuidadoso desse sistema é a chave no reconhecimento da septicemia. Características clínicas da falência circulatória (choque) desenvolvem:** ▲ Taquicardia é um sinal precoce e importante. ▲ Vasoconstrição periférica resulta em palidez, mãos e pés frios e suados. ▲ Tempo de enchimento capilar ≥ 3 segundos no antebraço ou esterno é anormal, ≥ 4 segundos na periferia em conjunto com outros sinais sugere choque. ▲ PS é normal até o estágio final da septicemia. A hipotensão é um sinal pré-terminal.	▲ Nenhuma mudança precoce na doença. ▲ Mais tarde, o aumento na pressão intracraniana leva a bradicardia e hipertensão.
SNC	▲ Crianças têm um nível de consciência normal até o final da doença e podem parecer alertas e responsivas. ▲ Hipóxia e hipoperfusão eventualmente levam à redução no nível de consciência: esse é um sinal tardio e pré-terminal de choque. ▲ Nenhuma rigidez de pescoço ou fotofobia ocorre na septicemia.	**Função do SNC mais provável de ser anormal** ▲ Irritabilidade, sonolência, confusão e redução no nível de consciência à medida que a pressão intracraniana aumenta. **Bebês** podem ter uma expressão vaga/fontanela cheia. **Adolescentes** podem se tornar confusos e combativos. ▲ Rigidez do pescoço e fotofobia são sinais incomuns no início da meningite em crianças jovens.
Renal	▲ Eliminação reduzida de urina ocorre precocemente no choque.	▲ Nenhuma mudança na meningite
Morte	**Resultado da falência cardiovascular (choque)**	**Resultado do aumento na pressão intracraniana**

Valores Normais dos Sinais Vitais
(do Manual Avançado de Suporte à Vida Pediátrica)

Idade (anos)	Taxa Cardíaca por minuto	Taxa Respiratória por minuto	Pressão Sanguínea Sistólica
< 1	110-160	30-40	70-90
1-2	100-150	25-35	80-95
2-5	95-140	25-30	80-100
5-12	80-120	20-25	90-110
Acima de 12	60-100	15-20	100-120

ERUPÇÃO: A erupção da doença meningocócica pode se iniciar como erupção branca em até um terço dos pacientes: lembre-se de checar para sinais subjacentes de meningite e septicemia em crianças que se apresentam com uma erupção maculopapular.

Pacientes com meningite tendem a ter erupções mais escassas (ou ausentes) do que aqueles com septicemia. Idealmente, toda a superfície da pele de um paciente febril sem uma causa óbvia de febre deve ser checada.


Erupção maculopapular com petéquias escassas.†


Erupção purpúrica clínica.


Erupção purpúrica em pele negra.


Erupção petequial na conjuntiva.†

† Cortesia: Dr. A. Riordan

Dosagem de benzilpenicilina (BNF)

(exceto em alergia séria a penicilina)
Adultos e crianças com idade de 10 anos ou mais: **1.200 mg**
Crianças 1-9 anos: **600 mg**
Recém-nascidos: **300 mg**

www.meningitis.org

Meningitis Research Foundation

Escritório registrado: Midland Way, Thornbury Bristol BS35 2BS Fone: 01 454 281811 Fax: 01 454 281094
71 Botanic Ave Belfast BT7 1JL Tel: 028 9032 1288 Fax: 028 9032 1284. Escritório também na República da Irlanda.
Escritórios: Belfast, Bristol, Dublin, Edimburgo. Registrado na Inglaterra e no País de Gales nº 1099105, na Escócia nº SC037586 e na Irlanda CHY 12090.
133 Gilmore Place Edinburgh EH3 9PP Tel: 0131 228 3322 Fax: 0131 221 0330

©Meningitis Research Foundation 08/2008. Edição 2008.

(Com permissão de *Meningitis Research Foundation, 2008; accessed at www.meningitis.org.*)

CONTROLE PRECOCE DE MENINGITE BACTERIANA SUSPEITA E SEPTICEMIA MENINGOCÓCICA EM ADULTOS IMUNOCOMPROMETIDOS*

Reconhecimento Precoce

- Erupções petequiais/purpúricas ou sinais de meningite
- A erupção pode estar ausente ou atípica na apresentação
- Rigidez de pescoço pode estar ausente em mais de 30% dos casos de meningite
- Antibióticos anteriores podem mascarar a gravidade da doença erupção meningocócica típica

Avalie a Severidade & Intervenção Imediata

- Vias aéreas
- Respiração – Taxa Respiratória & Saturação de O_2
- Circulação – Pulso; Tempo de Enchimento Capilar (hipotensão tardia); Eliminação de urina
- Estado mental (deterioração pode ser um sinal de choque ou meningite)
- Neurologia – Sinais neurológicos focais; Convulsões persistentes; Papiloedema

Vias Aéreas Seguras
Alto Fluxo de O_2
Grande diâmetro de Cânula IV ± ressuscitação com fluido

Investigações Prioritárias:

- FBC; U + Es; açúcar sanguíneo, LFTs; CRP
- Perfil de coagulação
- Gases sanguíneos

Microbiologia:

- Cultura de sangue
- Esfregaço de garganta
- Sangue coagulado
- Sangue EDTA para PCR

Predominantemente Septicemia Meningocócica

- Não tente LP
- 2g de cefotaxima ou ceftriaxona IV
- Chame a equipe de cuidado intensivo para revisão

Predominantemente Meningite[b,c,d]

- Avalie cuidadosamente o paciente antes de realizar LP
- Chame a equipe de cuidado intensivo se qualquer característica de aumento na pressão intracraniana, choque ou falência respiratória ocorrer
- Em caso de dúvida, pergunte a alguém mais experiente
- Monitore e estabilize a circulação

Sinais de choque
SIM NÃO

Nenhum aumento no ICP
Nenhum choque
Nenhuma Falência Respiratória[a,b]

Sinais de Aumento na ICP[a,b]

Prioridades:

- Vias aéreas seguras + alto fluxo de O_2
- Volume de ressuscitação
- Revisão por sênior
- Controle na unidade de tratamento intensivo

Resposta fraca / Boa resposta

Próximas intervenções:

- Intubação preemptiva + Ventilação
- Suporte de volume
- Suporte inotrópico/ vasopressor
- Considere proteína C[12] ativada
- Bom controle glicêmico[13]
- Na falência circulatória refratária, substituição fisiológica da terapia de corticosteroide pode ser benéfica[14]

Punção lombar[a,b]

- 2g de Cefotaxima/ Ceftriaxona IV imediatamente após LP
- Considere corticosteroide
- Se LP for atrasada em mais de 30 minutos, dar antibióticos IV primeiro

Prioridades:

- Vias aéreas seguras + Alto fluxo de O_2
- Adiar a punção lombar
- 2g de Cefotaxima/Ceftriaxona IV
- Considere corticosteroide
- Ressuscitação cuidadosa de volume
- Elevação de 300 da cabeça
- Controle na unidade de tratamento intensivo
- Baixo limiar para intubação eletiva + Ventilação (proteção cerebral)

Monitoramento Cuidadoso[a] Revisão Repetida

Saúde Pública/Controle da Infecção

- Notificar CCDC†
- Se a doença meningocócica for provável ou confirmada, contate o CCDC† urgentemente no que diz respeito a profilaxia ao contato
- Notifique a microbiologia
- Isole o paciente pelas primeiras 24 horas

*A comunidade adquiriu meningite no hospedeiro imunocompetente. Sobre o imunocomprometido procurar por conselho de especialista.
† CPHM na Escócia

www.britishinfectionsociety.org.
Journal of Infection February 2002; vol. 44(2)
© British Infection Society

Informação Adicional

[a]Sinais de Alerta (ver refs.)

Os seguintes avisos de impedimento/piora do choque, falência respiratória ou aumento na pressão intracraniana e necessidade de revisão urgente e intervenção (ver algoritmo):

- Erupção rapidamente progressiva
- Fraca perfusão periférica, CRT > 4 segundos, oligúria e PS < 90 (hipotensão frequentemente é um sinal tardio)
- RR < 8 ou > 30
- Taxa de pulso < 40 ou > 140
- Acidose pH < 7,3 ou BE pior do que -5
- WBC < 4
- Marcado nível de consciência deprimido (GCS < 12) ou nível de consciência flutuante (queda em GCS > 2)
- Neurologia focal
- Convulsões persistentes
- Bradicardia e hipertensão
- Papiloedema

[b]TC e meningite

(ver refs.)

Essa investigação somente deve ser usada quando apropriada:

- Uma TC normal não exclui aumento na pressão intracraniana
- Se não existir contraindicações clínicas para LP, uma TC não é antecipadamente necessária
- Subsequentemente, uma TC pode ser útil na identificação de defeitos durais predisponentes para meningite

[c]Antibióticos apropriados para meningite bacteriana

(ver refs.)

Revisão com microbiologia:

- Ampicilina IV, 2g, 4 vezes ao dia deve ser ministrada a indivíduos > 55 anos para cobrir Listeria
- Vancomicina ± rifampicina se resistência pneumocócica à penicilina for suspeita
- Alterar os antibióticos com base nos resultados microbiológicos

[d]Corticosteroides na meningite em adultos (ver refs.)

- Dexametasona 0,15 mg/kg, 4 vezes ao dia, por 4 dias, iniciando junto ou imediatamente antes da primeira dose de antibióticos, particularmente onde a meningite meningocócica é suspeita
- Não administrar ao menos que você tenha certeza de que está usando os antimicrobianos corretos
- Para a dexametasona se uma causa não bacteriana for identificada

Ver Referências no Verso

www.meningitis.org
Para mais cópias contatar
Meningitis Research Foundation 01454 281811

(Com permissão de Meningitidis Research Foundation, 2008; ver www.meningitidis.org para referência e notas).

MENINGOCOCCEMIA: ANTIBIÓTICOS E PREVENÇÃO DO CHOQUE

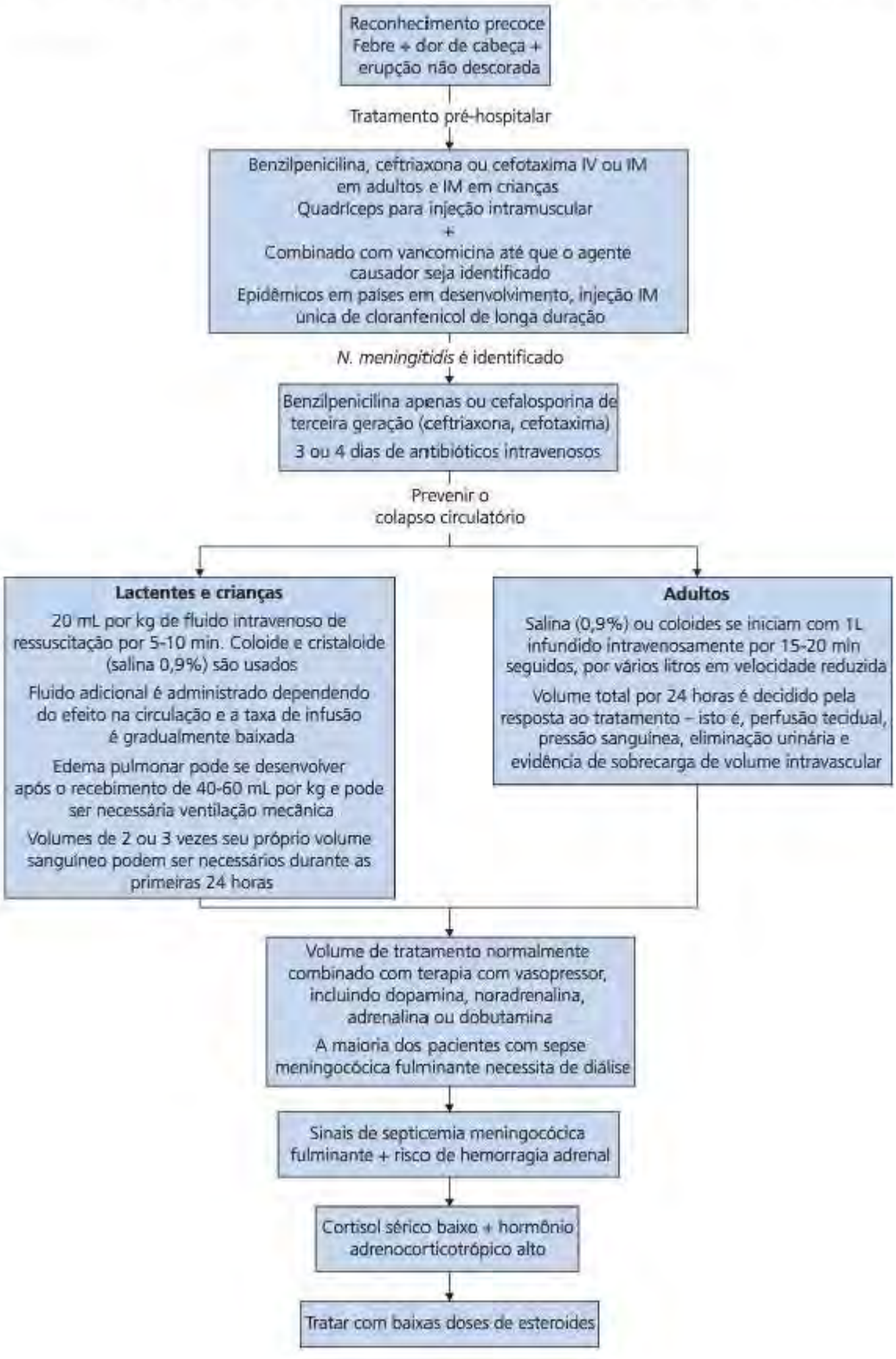


Figura 9-55

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial das erupções petequiais incluem febre das Montanhas Rochosas, ecovírus e infecções por coxsackievírus e síndrome do choque tóxico. A gonococcemia e a vasculite alérgica (púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite leucoclástica) produzem lesões petequiais e purpúricas que normalmente são elevadas e palpáveis.

Tratamento

A chave para o sucesso no tratamento é a agilidade. Pacientes com febre, dores de cabeça e erupções não embranquecidas podem ser candidatos à antibioticoterapia pré-hospitalar para prevenir uma septicemia meningocócica fulminante com concentração rapidamente aumentada de meningococos e endotoxinas na circulação (Fig. 9-55). Há também o algoritmo da Sociedade Britânica de Infecção: controle precoce de meningite bacteriana suspeita e septicemia meningocócica em adultos imunocomprometidos [p. 376]. Eles são então rapidamente transportados para o hospital e estabilizados em uma unidade de tratamento intensivo. O controle agressivo do aumento na pressão intracraniana reduz a mortalidade. O controle do choque através do uso da expansão de volume, do suporte ionotrópico e da correção das anormalidades hemostáticas pode reduzir substancialmente as taxas de sepses meningocócicas.

ANTIBIÓTICOS. A antibioticoterapia precoce é o objetivo primário. Todos os meningococos no fluido cerebroespinal são mortos no período de 3 a 4 horas após o tratamento intravenoso. As concentrações de endotoxina no plasma caem em 50% no período de 2 horas. A antibioticoterapia pré-hospitalar é utilizada. O tempo estimado para duplicação da bactéria é de 30 a 45 minutos, e as concentrações de endotoxina aumentam rapidamente.

Benzilpenicilina, cefotaxima, ceftriaxona e cloranfenicol são efetivos e são injetados intravenosamente ou intramuscularmente em adultos e intramuscularmente em crianças. O músculo quadríceps é o melhor local. Durante epidemias em países em desenvolvimento, uma simples injeção de cloranfenicol de longa duração, injetado intramuscularmente, pode curar a doença. Uma simples injeção de ceftriaxona é igualmente efetiva e pode se tornar o tratamento preferido para a meningite epidêmica. Pacientes residentes em países industrializados com suspeita de meningite bacteriana em geral recebem cefotaxima ou ceftriaxona, frequentemente combinadas com vancomicina, até que o agente causador seja identificado. Quando a *N. meningitidis* é identificada, o tratamento com antibiótico deve ser continuado com benzilpenicilina apenas ou com uma cefalosporina de terceira geração. Três ou 4 dias de tratamento intravenoso oferecem um resultado eficaz.

CONTROLE DO CHOQUE. O colapso circulatório é a causa primária de morte. Uma barreira endotelial alterada leva à síndrome do extravasamento capilar, à vasodilatação e a uma redução na função do miocárdio. Existe fluxo aumentado de albumina e água através da parede capilar alterada para o espaço extravascular. Grandes quantidades de fluido se acumulam no tecido extravascular. Os níveis de albumina plasmática caem e aumentam somente temporariamente após a infusão intravenosa de albumina. A concentração de albumina na urina se iguala à concentração vista em pacientes com síndrome nefrótica. O objetivo primário é aumentar o volume sanguíneo circulatório através do tratamento agressivo com fluidos. O volume infundido é mais importante do que o tipo de fluido. O fluido adicional administrado depende do efeito na circulação, e a taxa de infusão é gradualmente reduzida. O volume de tratamento é normalmente combinado com terapia com vasopressor incluindo dopamina, noradrenalina, adrenalina ou dobutamina. A maioria dos pacientes com sepse meningocócica fulminante necessita de diálise.

Pacientes com meningite ou meningococcemia moderada recebem diária e intravenosamente as necessidades normais de fluido, suplementadas com o volume perdido antes da admissão. O tratamento com volume excessivo pode induzir a um edema cerebral fatal e a uma herniação. Os pacientes podem necessitar de diálise para compensar a insuficiência renal na redução do edema. O desenvolvimento de septicemia meningocócica fulminante pode levar a hemorragia suprarrenal. Adultos com choque séptico e indicativos de função adrenal inadequada recebem baixas doses de esteroides. Baixas doses de corticosteroides podem ser consideradas para crianças com choque causado por *N. meningitidis*.

Vacinas

Pelo menos 75% dos casos de doença meningocócica invasiva (DMI) em pessoas de 11 a 18 anos de idade são causados pelos sorogrupos A, C, Y e W-135; assim, a DMI é potencialmente passível de prevenção por imunização com vacinas meningocócicas quadrivalentes. A vacina meningocócica conjugada A, C, Y, W-135 (MCV4) foi licenciada em 2005 para uso em pessoas de 11 a 55 anos de idade. A Academia Americana de Pediatria recomenda a administração da MCV4 em adolescentes jovens (11 a 12 anos de idade), estudantes que entram no ensino médio ou com 15 anos de idade e acadêmicos que irão residir em dormitórios. Para os pacientes pediátricos com 11 anos de idade ou mais velhos que estão sob risco aumentado de doença meningocócica, a MCV4 também é recomendada. Consulte o site da Academia Americana de Pediatria (HTTP://aapolicy.aappublications.org/) para mais detalhes.

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia para prevenir a infecção meningocócica é recomendada quando há um contato próximo dos pacientes com doença meningocócica invasiva, incluindo os seguintes:

- Membros da família;
- Contatos com centros de cuidados de crianças;
- Qualquer um diretamente exposto às secreções orais do paciente (p. ex., beijo, reanimação boca a boca, intubação endotraqueal ou controle de tubo endotraqueal).

A quimioprofilaxia deve ser administrada o mais rápido possível, idealmente < 24 horas após a identificação do índice do paciente. A administração da quimioprofilaxia > 14 dias após o início da doença no índice do paciente varia de limitado ou nenhum valor. Os agentes recomendados para a quimioprofilaxia incluem rifampina, ciprofloxacina e ceftriaxona (Tabela 9-7).

A quimioprofilaxia não é recomendada no caso de doença meningocócica não invasiva.

Tabela 9-7 Programa para Administração de Quimioprofilaxia contra Doença Meningocócica

Fármaco	Grupo de idade	Dosagem	Duração e via de administração
Rifampina* (Rimactane)	< 1 mês	5 mg/kg a cada 12 h	2 dias, oral
Rifampina (Rimactane)	> 1 mês	10 mg/kg a cada 12 h	2 dias, oral
Rifampina (Rimactane)	Adulto	600 mg a cada 12 h	2 dias, oral
Ciprofloxacina† (Cipro)	Adulto	750 mg	Dose única, oral
Ceftriaxona	< 15 anos	125 mg	Dose única, IM
Ceftriaxona	Adulto	250 mg	Dose única, IM
Azitromicina (Zitromax)	Adulto	500 mg	Dose única, oral

Adaptado de Rosenstein NE *et al: New Engl J Med* 344:1378, 2001. *PMID: 11333996*
*A rifampina não deve ser utilizada em mulheres grávidas. A segurança dos contraceptivos orais pode ser afetada pela rifampina.
†A ciprofloxacina pode ser utilizada em pessoas <18 anos de idade se nenhuma alternativa aceitável estiver disponível.

MICOBACTÉRIA NÃO TUBERCULOSA

As micobactérias são bastonetes com uma cobertura serosa que as tornam resistentes a colorações e a muitos antibióticos. Uma vez coradas, elas não se descoloram facilmente e permanecem "ácido-rápidos". As micobactérias mais comuns e mais importantes são a *M. tuberculosis* e a *M. leprae*. As micobactérias não tuberculosas (previamente denominadas micobactérias atípicas) normalmente causam doença sistêmica, mas podem infectar somente a pele (Tabela 9-8). Elas estão espalhadas na natureza e são encontradas no solo, nas fezes de animais e de seres humanos, na água de piscinas e em tanques de peixes. Elas diferem nas necessidades para cultura, na produção de pigmento, nas manifestações da doença e na suscetibilidade a fármacos. A classificação de Runyon, que depende do pigmento da colônia e da taxa de crescimento característicos, não é mais utilizada. As bactérias são simplesmente referidas por gênero e espécies. A maioria das doenças cutâneas é causada pelo *M. marinum* (*Mycobacterium balnei*).

M. marinum

O *M. marinum* é frequentemente chamado de granuloma de piscina e ocorre em entusiastas de peixes tropicais e pescadores como infecção granulomatosa crônica, frequentemente manifestada como linfangite nodular. Em virtude de esse organismo necessitar de uma temperatura de 30° a 32°C para um crescimento ótimo, as infecções normalmente são limitadas à pele. A doença ocorre em locais de trauma menor, tais como os dedos e as mãos; cotovelos e joelhos subsequentemente. O período de incubação é de 2 a 6 semanas. Uma pápula ou um nódulo surge e pode ulcerar e liberar um fluido serossanguinolento ou desenvolver uma superfície verrugosa. As lesões normalmente são isoladas (Fig. 9-56), mas uma distribuição esporotricoide, na qual lesões nodulares ou ulcerativas se estendem proximalmente ao longo de locais de drenagem linfática, pode ocorrer (Fig. 9-57). A tenosinovite comumente está presente em lesões dos dedos ou das mãos. A adenopatia localizada é rara. Um resultado positivo do teste de tuberculina ocorre em 50% a 80% dos pacientes. Minociclina é o tratamento escolhido.

M. ulcerans, M. fortuitum, M. chelonae e M. avium-intracellulare

O complexo *Mycobacterium-avium* é o responsável pela doença disseminada em 15% a 40% dos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana nos Estados Unidos, que causa febre, suor noturno, perda de peso e anemia. As bactérias são de baixa patogenicidade e a transmissão entre pessoas é rara. As condições predisponentes para a infecção são trauma, imunossupressão, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e doença crônica. Considera-se uma infecção micobacteriana não tuberculosa quando uma lesão se desenvolver em locais de trauma e seguir um curso crônico.

A micobactéria requer diferentes temperaturas para cultura. Instrua o laboratório a incubar as culturas em 30° C e 37°C. O isolamento em cultura desses organismos oportunistas espalhados não prova que eles causam a doença. As sondas de DNA estão agora disponíveis para se identificar a espécie de micobactéria; o tempo para identificação é de 3 a 4 semanas.

Tabela 9-8 Infecção por Micobactéria Não Tuberculosa

Característica	*M. marinum*	*M. ulcerans*	*M. fortuitum* e *M. chelonae*	*M. avium-intracellulare*	*M. kansasii*
Fonte de infecção	Água fresca e água salgada (piscinas, poços, peixe contaminado, tanques de peixe); pacientes imunossuprimidos	Água; áreas alagadas da Austrália, Uganda e Zaire	Oceano e água fresca, sujeira, pó, alimento animal, infecções pós-operatórias esporádicas; trauma, equipamento de diálise; abscessos pós-injeção	Costa do Golfo; costa do Pacífico; norte dos EUA central; solo, pó de residência, água, plantas secas	Obscuro; foi isolado de água de torneira; infecção oportunística
Sintomas	Assintomático a inchaço dolorido da pele	Assintomático a inchaço dolorido da pele; redução da mobilidade de articulações	Frequentemente se desenvolve em pacientes com doença preexistente de pulmão Doença disseminada e associada à AIDS	Febre assintomática, perda de peso, dor óssea	Prurido, febre, placas, inchaço A doença mais comum é a infecção pulmonar em homens idosos com doença pulmonar subjacente crônica
Lesões de pele	As lesões ocorrem no local de inóculo Pápulas; nódulos; placas verrugosas; úlceras/abscessos, esporotricoide; disseminado	Úlceras grandes, solitárias, profundas, doloridas, nas extremidades inferiores Ocorre necrose secundária Afeta primariamente crianças e adultos jovens	Nódulos granulomatosos; abscessos drenantes; úlceras; lesões esporotricoides; celulite; doença disseminada	Sinovite granulomatosa; infecção profunda de mão; paniculite; nódulos subcutâneos	Pápulas verrucosas, erupção estorotricoide, celulite, placas granulomatosas, úlceras e papulopústulas necróticas
Tratamento	Minociclina ou doxiciclina 100 mg, 2 vezes ao dia; trimetroprim-sulfametoxazol 160-800 mg, 2 vezes ao dia; claritromicina, rifampina, 600 mg diariamente e etambutol 800 mg diariamente para cepas resistentes, lesões esporotricoides e infecções disseminadas Tratamento por 1 mês a 1 ano	Grande excisão com ou sem enxerto de pele é o tratamento de escolha Trimetroprim-sulfametoxazol 80/400 mg, 2 vezes ao dia seguido por rifampina 600 mg diariamente e minociclina 100 mg diariamente, ou uma combinação de estreptomicina, dapsona e etambutol Áreas quentes com envoltórios oclusivos porque o *M. ulcerans* é sensível ao calor	Doença grave: desbridamento cirúrgico; amicacina (15 mg/kg/dia) mais cefoxitina (200 mg/kg/dia) combinada com administração oral de probenecida, seguida por sulfonamida, eritromicina ou minociclina Doença menos grave: sulfonamida com eritromicina Terapia contínua por 4-6 semanas após a cicatrização do ferimento	Terapia agressiva com múltiplos fármacos incluindo INH, clofazimina, rifampina, estreptomicina, etambutol, etionamida, cicloserina, capreomicina ou claritromicina	Rifampina em adição ao etambutol ou isoniazida Resistência ao fármaco foi relatada com isoniazida Tratamento com doses mais altas de isoniazida (900 mg) foi tentado Sulfonamidas e amicacina foram adicionadas quando ocorreram cepas resistentes à rifampina
Temperatura de incubação da cultura	30° a 33° C	30° a 33° C	Entre 25° a 40°C	37° C	37° C

Adaptado de Street ML *et al: J Am Acad Dermatol* 24:208, 1991. PMID: 2007665

MYCOBACTERIUM MARINUM



Figura 9-56 Pacientes podem relatar que os nódulos doloridos formaram úlceras.



Figura 9-57 Pacientes que estão expostos aos aquários domésticos estão sob risco. A pápula evolui em um nódulo no local do trauma 2-3 semanas antes. Novas lesões podem então progredir para os braços, como visto na esporotricose.

Capítulo 10

Infecções Bacterianas Sexualmente Transmissíveis

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Apresentações da doença sexualmente transmissível**
- **Úlceras genitais**
- **Sífilis**
  - Incidência
  - Estágios
  - Risco de transmissão
  - *T. pallidum*
  - Sífilis primária
  - Sífilis secundária
  - Sífilis latente
  - Sífilis terciária
  - Sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV)
  - Sífilis congênita
  - Sorologia para sífilis
  - Tratamento da sífilis
  - Avaliação pós-tratamento da sífilis
- **Doenças sexualmente transmissíveis raras**
  - Linfogranuloma venéreo
  - Cancroide (Cancro mole)
  - Granuloma inguinal (donovanose)
- **Doenças caracterizadas por uretrite e cervicite**
  - Gonorreia
  - *Neisseria gonorrhoeae*
  - Uretrite não gonocócica

APRESENTAÇÕES DA DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL

As doenças sexualmente transmissíveis podem apresentar-se da seguinte maneira:

- Úlceras ou feridas genitais
- Secreção uretral
- Corrimento vaginal
- Infecção do colo do útero
- Dor abdominal baixa
- Bubão inguinal
- Edema escrotal
- Inflamação retal ou faríngea
- Pápulas

Os critérios dos Centros de Controle de Doenças para o tratamento de todas as doenças sexualmente transmissíveis (DST) são apresentados no Quadro 10-1 (pp. 383-385). Um panorama dessas doenças, e de seus critérios diagnósticos e tratamento de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) é apresentado nas páginas 388-395. Um panorama dessas doenças e seu diagnóstico sindrômico e tratamento são apresentados nas Figuras 10-1 a 10-5.

Quadro 10-1 **Centros de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis**

Cancroide

*Esquemas recomendados**

- Azitromicina 1 g por via oral, em uma única dose
  OU
- Ceftriaxona 250 mg por via intramuscular (IM), em uma única dose
  OU
- Ciprofloxacina 500 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 3 dias
  OU
- Eritromicina base 500 mg por via oral, três vezes ao dia, durante 7 dias
- Ciprofloxacina é contraindicado para gestantes e lactantes. Azitromicina e ceftriaxona oferecem a vantagem de terapia com única dose. Em todo o mundo, vários relatos isolados com resistência intermediária a ciprofloxacina ou eritromicina foram relatados.

Infecções virais por herpes simples

Primeiro episódio clínico de herpes genital

*Esquemas recomendados**

- Aciclovir 400 mg por via oral, três vezes ao dia, por 7-10 dias
  OU
- Aciclovir 200 mg por via oral, cinco vezes ao dia, por 7-10 dias
  OU
- Fanciclovir 250 mg por via oral, três vezes ao dia, por 7-10 dias
  OU
- Valaciclovir 1 g por via oral, duas vezes ao dia, por 7-10 dias

Terapia supressora para herpes genital recorrente

Esquemas recomendados

- Aciclovir 400 mg por via oral, duas vezes ao dia
  OU
- Fanciclovir 250 mg por via oral, duas vezes ao dia
  OU
- Valaciclovir 500 mg por via oral, uma vez ao dia
  OU
- Valaciclovir 1,0 g por via oral, uma vez por dia
  Nos pacientes que apresentaram recorrência muito frequente (ou seja, ≥ 10 episódios por ano)

Terapia episódica para herpes genital recorrente

Esquemas recomendados

- Aciclovir 400 mg por via oral, três vezes ao dia, durante 5 dias
  OU
- Aciclovir 800 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 5 dias
  OU
- Aciclovir 800 mg por via oral, três vezes ao dia, durante 2 dias
  OU
- Fanciclovir 125 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 5 dias
  OU
- Fanciclovir 1.000 mg por via oral, duas vezes por dia, por 1 dia
  OU
- Valaciclovir 500 mg duas vezes ao dia, por 3 dias
  OU
- Valaciclovir 1 g por via oral, uma vez ao dia, por 5 dias

Terapia supressora diária em pessoas infectadas com HIV

- Aciclovir 400-800 mg por via oral, duas ou três vezes ao dia
  OU
- Fanciclovir 500 mg por via oral, duas vezes ao dia
  OU
- Valaciclovir 500 mg por via oral, duas vezes ao dia

Infecção episódica em pessoas infectadas com HIV

- Aciclovir 400 mg por via oral, três vezes ao dia, por 5-10 dias
  OU
- Fanciclovir 500 mg por via oral, duas vezes ao dia por 5-10 dias
  OU
- Valaciclovir 1 g por via oral, por 5-10 dias

Granuloma inguinal (donovanose)

Esquema recomendado

- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por pelo menos 3 semanas e até todas as lesões terem cicatrizado por completo

Esquemas alternativos

- Azitromicina 1 g por via oral, uma vez por semana, por pelo menos 3 semanas e até que todas as lesões tenham cicatrizado por completo
  OU
- Ciprofloxacino 750 mg por via oral, duas vezes ao dia, por pelo menos 3 semanas e até que todas as lesões tenham cicatrizado por completo
  OU
- Eritromicina base 500 mg por via oral, quatro vezes por dia, por pelo menos 3 semanas e até que todas as lesões tenham cicatrizado por completo
  OU
- Sulfametoxazol-trimetoprima, 1 comprimido de dupla potência (160 mg/800 mg) por via oral, duas vezes ao dia, por pelo menos 3 semanas e até que todas as lesões tenham cicatrizado por completo
- Alguns especialistas recomendam a adição de um aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas) a estes esquemas se não houver melhora evidente nas primeiras semanas de tratamento

Linfogranuloma venéreo

Esquema recomendado

- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 21 dias

Esquema alternativo

- Eritromicina base 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 21 dias
- Alguns especialistas em DST acreditam que azitromicina 1,0 g por via oral, uma vez por semana, por 3 semanas é provavelmente eficaz, embora não existam dados clínicos.

Sífilis primária e secundária

Adultos

- Penicilina G benzatina 2,4 milhões de unidades IM em uma única dose
- Lidocaína como diluente para penicilina G benzatina (Bicillin) reduz a dor da injeção sem afetar a concentração da penicilina

Alternativas (se alérgicos à penicilina e não grávidas)

- Doxiciclina 100 mg VO duas vezes ao dia ou tetraciclina 500 mg VO, quatro vezes ao dia, ou minociclina 100 mg VO por dia, durante 14 dias
- Eritromicina 500 mg VO, quatro vezes ao dia, por 2 semanas, mas é necessário monitoramento rigoroso desde quando a resistência é relatada
- Ceftriaxona 250 mg IM, uma vez ao dia, por 10 dias, por ser curativa, mas é necessário monitoramento rigoroso desde quando a resistência é relatada
- Azitromicina 2 g VO uma vez PMID: 16177249 Falhas no tratamento foram relatadas.

De www.cdc.gov/Treatment, Diretrizes 2006, incluindo revisões 2007 (modificado).

Continua

*Tratamento pode ser estendido, caso cicatrização seja incompleta após 10 dias de tratamento.

†Considerar tratamento concomitante para infecção gonocócica, caso prevalência de gonorreia seja alta na população de pacientes sob avaliação.

‡A formulação do comprimido de cefixima atualmente não está disponível nos Estados Unidos.

§Espectinomicina atualmente não está disponível nos Estados Unidos.

Quadro 10-1 **Centros de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis — cont.**

Crianças

- Penicilina G benzatina 50.000 unidades/kg IM, até a dose de adulto de 2,4 milhões de unidades em uma única dose
- A lidocaína como diluente para penicilina G benzatina (Bicillin) reduz a dor causada pela injeção, sem afetar a concentração de penicilina.

Sífilis primária e secundária entre as pessoas infectadas pelo HIV

- O tratamento com penicilina benzatina 2,4 milhões de unidades IM em uma única dose é recomendado. Alguns especialistas recomendam tratamentos adicionais (p. ex., penicilina G benzatina, administrada em intervalos de 1 semana, por 3 semanas, conforme recomendado para a sífilis tardia), além de penicilina benzatina 2,4 milhões de unidades IM.

Sífilis latente recente – adultos

- Penicilina G benzatina 2,4 milhões de unidades IM em uma única dose

Sífilis latente tardia ou sífilis latente de duração desconhecida – adultos

- Penicilina G benzatina 7,2 milhões de unidades total, administrada em 3 doses de 2,4 milhão de unidades IM cada, em intervalos de 1 semana

Sífilis latente recente – crianças

- Penicilina G benzatina 50.000 unidades/kg IM, até a dose de adulto de 2,4 milhões de unidades em uma única dose

Sífilis latente tardia e sífilis latente de duração desconhecida – crianças

- Penicilina G benzatina 50.000 unidades/kg IM, até a dose de adulto de 2,4 milhões de unidades, administrada em 3 doses, com intervalos de 1 semana (total de 150.000 unidades/kg até a dose adulta total de 7,2 milhões de unidades)
- Veja as diretrizes completas do CDC para tratamento de sífilis latente entre as pessoas infectadas pelo HIV.

Sífilis terciária

- Penicilina G benzatina 7,2 milhões de unidades total, administrada em 3 doses de 2,4 milhões de unidades IM cada, em intervalos de 1 semana

Uretrite não gonocócica

- Azitromicina 1 g por via oral, em dose única
  OU
- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias

Esquemas alternativos

- Eritromicina base 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, durante 7 dias
  OU
- Etilsuccinato de eritromicina 800 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 7 dias
  OU
- Ofloxacina 300 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias
  OU
- Levofloxacina 500 mg por via oral, uma vez ao dia, por 7 dias

Uretrite recorrente e persistente

- Metronidazol 2 g por via oral, em dose única
  OU
- Tinidazol 2 g por via oral, em dose única
  MAIS
- Azitromicina 1 g por via oral, em dose única (se não for utilizado para o episódio inicial)

Cervicite

Esquema recomendado para tratamento presuntivo†

- Azitromicina 1 g por via oral em dose única
  OU
- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes por dia, por 7 dias

Infecções por clamídia

- Azitromicina 1 g por via oral, em dose única
  OU
- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias

Esquemas alternativos

- Eritromicina base 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, durante 7 dias
  OU
- Etilsuccinato de eritromicina 800 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 7 dias
  OU
- Ofloxacina 300 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias
  OU
- Levofloxacina 500 mg por via oral, uma vez ao dia, por 7 dias

Infecções gonocócicas não complicadas do colo do útero, uretra e reto

- Ceftriaxona 125 mg IM em dose única
  OU
- Cefixima‡ 400 mg por via oral, em dose única, ou 400 mg por suspensão (200 mg/5 mL)
  MAIS
- Tratamento para clamídia, se infecção por clamídia não for descartada

Esquemas alternativos

- Espectinomicina§ 2 g em uma única dose (IM)
  OU
- Esquemas de cefalosporina de dose única
- Outras terapias de dose única de cefalosporina, que são consideradas esquemas alternativos de tratamento para infecções urogenitais e anorretais gonocócicas não complicadas, incluem ceftizoxima, 500 mg IM; ou cefoxitina 2 g IM, administrados com probenecida 1 g por via oral; ou cefotaxima 500 mg IM. Algumas evidências indicam que cefpodoxima 400 mg e cefuroxima axetil 1 g podem ser alternativas orais.

Infecções gonocócicas não complicadas da faringe

Esquemas recomendados

- Ceftriaxona 125 mg IM em dose única
  MAIS
- Tratamento para clamídia, se infecção por clamídia não for descartada

Infecção gonocócica disseminada (IGD)

- Ceftriaxona 1 g IM ou IV a cada 24 horas

Esquemas alternativos

- Cefotaxima 1 g IV a cada 8 horas
  OU
- Ceftizoxima 1 g IV a cada 8 horas
  OU
- Espectinomicina§ 2 g IM a cada 12 horas

Quadro 10-1 **Centros de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis — cont.**

- Recomenda-se um esquema intravenoso baseado em cefalosporina para o tratamento inicial da IGD
- O tratamento deve ser continuado por 24-48 horas após a melhora clínica, quando a terapia pode ser mudada para um dos seguintes esquemas para completar pelo menos uma semana de antimicrobianos:
- Cefixima† 400 mg por via oral, duas vezes por dia
  OU
- Cefixima 400 mg por suspensão (200 mg/5 mL) ou duas vezes por dia
  OU
- Cefpodoxima 400 mg por via oral, duas vezes por dia
- Fluoroquinolonas podem ser uma opção alternativa de tratamento, se a suscetibilidade antimicrobiana puder ser documentada por cultura.

Doença inflamatória pélvica (DIP)

Esquema parenteral A

- Cefotetano 2 g IV a cada 12 horas
  OU
- Cefoxitina 2 g IV a cada 6 horas
  MAIS
- Doxiciclina 100 mg por via oral ou IV a cada 12 horas

Esquema parenteral B

- Clindamicina 900 mg IV a cada 8 horas
  MAIS
- Dose de ataque de gentamicina IV ou IM (2 mg/kg de peso corporal), seguida por uma dose de manutenção (1,5 mg/kg) a cada 8 horas. Dosagem única diária pode ser substituída.

Esquemas parenterais alternativos

- Ampicilina/sulbactam 3 g IV a cada 6 horas
  MAIS
- Doxiciclina 100 mg por via oral ou IV a cada 12 horas

Tratamento oral

Esquema oral

- Ceftriaxona 250 mg IM em uma única dose
  MAIS
- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 14 dias
  COM OU SEM
- Metronidazol 500 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias
  OU
- Cefoxitina 2 g IM em dose única e probenecida 1 g por via oral, administrados concomitantemente em dose única
  MAIS
- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 14 dias
  COM OU SEM
- Metronidazol 500 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 14 dias
  OU
- Outras cefalosporinas parenterais de terceira geração (p. ex., ceftizoxima ou cefotaxima)
  MAIS
- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias
  COM OU SEM
- Metronidazol 500 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias

Esquemas orais alternativos

- Se o tratamento com cefalosporina parenteral não for viável, o uso de fluoroquinolonas (levofloxacino 500 mg por via oral, uma vez ao dia, ou ofloxacina 400 mg duas vezes ao dia, durante 14 dias), com ou sem metronidazol (500 mg, duas vezes ao dia, durante 14 dias), pode ser considerado se a prevalência na comunidade e o risco individual de gonorreia forem baixos. Testes para gonorreia devem ser realizados antes da instituição da terapia.

Epididimite

- Ceftriaxona, 250 mg IM em uma única dose
  MAIS
- Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 10 dias
- Para epididimite aguda mais provavelmente causada por micro-organismos entéricos ou com a cultura gonocócica ou teste de amplificação de ácido nucleico negativo:
  - Ofloxacina 300 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 10 dias
    OU
  - Levofloxacina 500 mg por via oral, uma vez ao dia, por 10 dias

ÚLCERAS GENITAIS

Países Desenvolvidos

Nos países desenvolvidos, a maioria dos pacientes que têm úlceras genitais possui vírus do herpes simples (HSV), sífilis ou cancroide. O diagnóstico diferencial das úlceras genitais é apresentado na Tabela 10-1. A frequência de cada um difere por área geográfica e população de pacientes. Herpes é o mais prevalente. Um paciente pode ter mais de uma dessas doenças. Nem todas as úlceras genitais são causadas por infecções sexualmente transmissíveis. Cada doença está associada a um aumento do risco de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). A história baseada no diagnóstico e exame físico é muitas vezes imprecisa. Todos os pacientes que têm úlceras genitais devem fazer teste sorológico para sífilis e exames de diagnóstico para herpes. Os testes incluem o seguinte:

- Reagina plasmática rápida (RPR) ou Venereal Disease Research Laboratories (VDRL)
- Exame de campo escuro para *Treponema pallidum*
- Cultura, reação em cadeia de polimerase (PCR) e/ou teste de antígeno para HSV
- Cultura para *Haemophilus ducreyi*
- Biopsia se o tratamento falhar
- Teste de HIV se úlceras forem causadas por *T. pallidum* ou *H. ducreyi*
- Considere teste de HIV para pacientes com HSV

Deve-se realizar teste de HIV em pacientes que têm úlceras genitais causadas pelo *T. pallidum* ou *H. ducreyi*, e deve ser considerado para quem tem úlceras causadas por HSV.

O tratamento das úlceras genitais geralmente é desejável antes de os resultados do teste estarem disponíveis. Institua o tratamento para o diagnóstico mais provável. Se o diagnóstico não for evidente, trate como sífilis, ou sífilis e cancroide, se o paciente

Tabela 10-1 Diagnóstico Diferencial de Ulcerações Genitais*

	Cancroide	Granuloma inguinal	Linfogranuloma venéreo (LGV)	Sífilis primária	Herpes simples
Etiologia	*Haemophilus ducreyi*	*Calymmatobacterium (Donovania) granulomatis*	*Chlamydia*	*Treponema pallidum*	*Herpes virus hominis*
Período de incubação	12 h a 3 dias	3 a 6 semanas	3 dias a várias semanas	3 semanas	3 a 10 dias
Lesão inicial	Úlceras únicas ou múltiplas, redondas a ovais, profundas com bordas irregulares e solapadas e base purulenta; lesões são dolorosas	Pápula(s) mole(s), indolor que forma(m) úlcera irregular com base friável vermelho carne, e borda elevada	Úlcera evanescente (raramente observada)	Pápula indolor, exulcerada com base limpa e bordas firmes, endurecidas, elevadas; múltiplas lesões ocasionalmente observadas	Lesões primárias são múltiplas erosões, edematosas, dolorosas com revestimento membranoso branco-amarelado; episódios recorrentes podem ter vesículas agrupadas em uma base eritematosa
Duração	Indeterminada (meses)	Indeterminada (anos)	2 a 6 dias	3 a 6 semanas	Primário 2 a 6 semanas; recorrente 7 a 10 dias
Local	Genital ou perianal	Genital, perianal ou inguinal	Genital, perianal ou retal	Genital, perianal ou retal	Genital ou perianal
Adenopatia regional	Adenopatia fixa, unilateral ou bilateral sensível, coberta, que pode tornar-se mole e flutuante	Lesões granulomatosas perilinfáticas subcutâneas que produzem edemas inguinais e não são linfadenite (pseudobubões)	Adenopatia inguinal unilateral ou bilateral firme, dolorosa com "pele empoeirada" sobrejacentes; pode tornar-se flutuante e desenvolver "sulcos na virilha" ("bico de regador")	Adenopatia inguinal unilateral ou bilateral firme, móvel, não suporativa, indolor	Adenopatia inguinal bilateral, sensível, em geral presente com vulvovaginite primária e pode ou não estar presente com lesões genitais recorrentes
Exames diagnósticos	Esfregaço, cultura ou biopsia de lesão; esfregaço de linfonodo aspirado não rompido	Biopsia: preparação por contato a partir de biopsia corada com Giemsa	Teste de fixação de complemento de LGV, cultura	Exame de campo escuro, VDRL, FTA-ABS	Esfregaço de Tzanck; cultura

*Modificado de Margolis RJ, Hood AF: *J Am Acad Dermatol* 6:496, 1982.

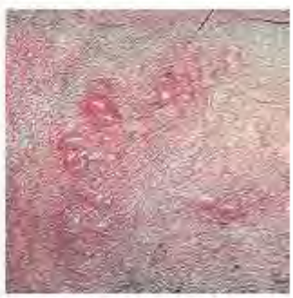
ÚLCERAS GENITAIS



Sífilis



Cancroide



Vesículas de herpes

morar em uma área onde *H. ducreyi* é uma causa importante de úlceras genitais. Mesmo após avaliação diagnóstica completa, pelo menos 25% dos pacientes que têm úlceras genitais não têm diagnóstico confirmado laboratorialmente (Tabelas 10-1 e 10-2).

TRATAMENTO SINDRÔMICO DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Muitos centros de saúde em países em desenvolvimento carecem de equipamento e pessoal treinado necessários para o diagnóstico etiológico das doenças sexualmente transmissíveis. Para superar este problema, uma abordagem sindrômica, em vez de uma abordagem convencional baseada em exames laboratoriais, foi desenvolvida em um grande número de países. A abordagem de tratamento sindrômica baseia-se na identificação de grupos consistentes de sinais e sintomas facilmente reconhecíveis (síndromes), e na prestação do tratamento que irá lidar com a maioria dos organismos, ou com os mais graves, responsáveis por produzir uma síndrome.

Um diagnóstico mais definitivo ou etiológico pode ser possível com instalações laboratoriais sofisticadas, mas isso nem sempre é possível. Os exames laboratoriais exigem recursos, adicionam custo, podem exigir consultas extras e podem atrasar o tratamento. Por estas razões, as orientações de tratamento sindrômicas são amplamente usadas para síndromes, mesmo em países desenvolvidos com instalações laboratoriais avançadas.

A OMS desenvolveu um fluxograma para orientar os profissionais de saúde na implementação do tratamento sindrômico das DST. Estes quadros aparecem de maneira modificada nas próximas páginas.

As síndromes que causam infecções sexualmente transmissíveis (DST) são apresentadas nas Tabelas 10-2 a 10-10.

Texto continua na página 396

Tabela 10-2 Sinais, Sintomas e Causas de Síndromes de DST (Termos e Definições da Organização Mundial de Saúde)

Síndrome	Sintomas	Sinais	Causas mais comuns
Úlcera genital	Úlcera genital	Úlcera genital	Sífilis Cancroide Herpes genital
Corrimentouretral	Corrimento uretral Disúria Micção frequente	Secreção uretral (se necessário peça ao paciente para ordenhar a uretra)	Gonorreia Clamídia
Corrimento vaginal Infecção cervical	Corrimento vaginal incomum Prurido vaginal Disúria (dor à micção) Dispareunia (dor durante ato sexual)	Corrimento vaginal anormal	Vaginite: Tricomoníase Candidíase Cervicite: Gonorreia Clamídia
Dor abdominal inferior	Dor abdominal inferior Dispareunia	Corrimento vaginal Sensibilidade abdominal inferior à palpação Temperatura > 38°C	Gonorreia Clamídia
Bubão inguinal	Linfonodos inguinais aumentados dolorosos	Linfonodos inguinais aumentados Flutuação Abscessos ou fístulas	Linfogranuloma venéreo Cancroide

TRATAMENTO SINDRÔMICO (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE)



Sífilis



Cancroide



Vesículas de herpes



Úlceras de herpes



Crosta de herpes

FERIDA OU ÚLCERA GERAL
(Homens e Mulheres)

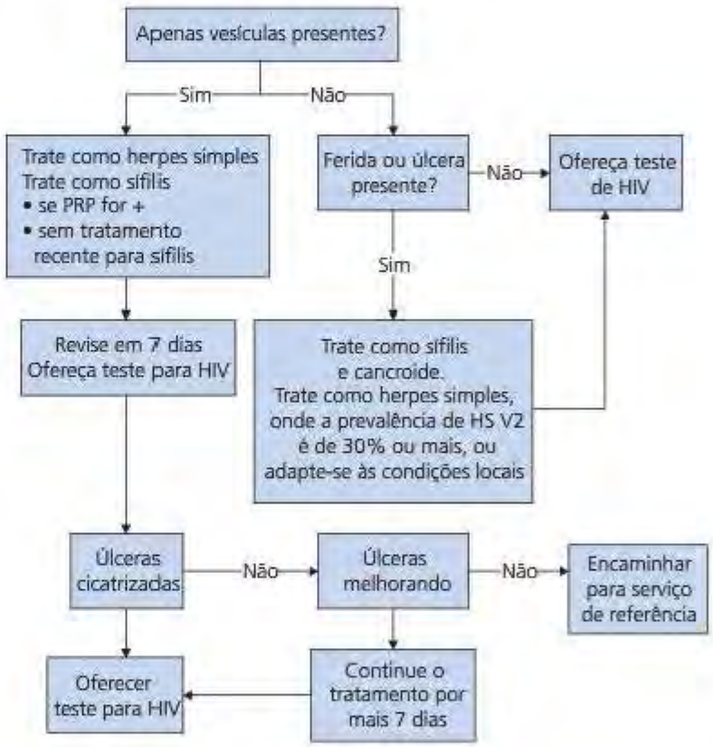


Figura 10-1

Tabela 10-3 Tratamento Recomendado para Úlceras Genitais*

Cobertura	***Primeira escolha*** **Escolha 1 de cada quadro (total de 2 fármacos)**	**Substitutos eficazes**	***Se a paciente estiver grávida, amamentando ou tiver < 16 anos de idade*** **Escolha 1 de cada quadro (total de 2 fármacos**
Sífilis	Penicilina benzatina 2,4 milhões de unidades por injeção intramuscular única NOTA: para pacientes com teste positivo para sífilis e sem úlcera, administrar mesma dose em intervalos semanais para total de 3 doses	Doxiciclina§ 100 mg duas vezes ao dia durante 13 dias, ou Tetraciclina§ 500 mg por via oral, 4 vezes, durante 14 dias	Penicilina benzatina 2,4 milhões de unidades por injeção intramuscular única, ou Eritromicina‡ 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia, por 15 dias
Cancroide	Ciprofloxacina† 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias, ou Azitromicina 1 g por via oral como dose única, ou Eritromicina‡ 500 mg por via oral 4 vezes ao dia por 7 dias	Ceftriaxona 250 mg como injeção intramuscular única	Eritromicina‡ 500 mg por via oral 4 vezes ao dia durante 7 dias, ou Azitromicina 1 g por via oral como dose única ou Ceftriaxona 250 mg como injeção intramuscular única
Terapia adicional para HSV-2 onde HSV-2 é comum			
Herpes genital	*Infecção primária* Aciclovir§ 200 mg por via oral 5 vezes ao dia por 7 dias, ou Aciclovir§ 400 mg por via oral 3 vezes ao dia durante 7 dias	*Infecção primária* Fanciclovir§ 125 mg por via oral 3 vezes ao dia por 7 dias, ou Valaciclovir§ 1 g duas vezes por 7 dias	Use aciclovir apenas quando o benefício é maior que o risco
	Infecção recorrente Aciclovir§ 200 mg por via oral 5 vezes ao dia por 5 dias, ou Aciclovir§ 400 mg por via oral 3 vezes ao dia por 5 dias	*Infecção recorrente* Fanciclovir§ 125 mg por via oral 3 vezes ao dia por 5 dias, ou Valaciclovir§ 500 mg por via oral 3 vezes ao dia por 5 dias	Dosagem é a mesma que para infecção primária

Adaptado a partir de *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice,* Organização Mundial da Saúde, 2005.

*Tratamento recomendado para úlceras genitais: (1) terapia de dose única para sífilis mais (2) terapia de dose única ou multidose para cancroide. Ver Tabela 10-4 para o tratamento adicional de úlceras genitais que possa ser necessário para algumas regiões.

†A utilização de quinolonas deve levar em consideração os padrões de resistência à *Neisseria gonorrhoeae,* como nas regiões do Sudeste Asiático e nas regiões ocidentais do Pacífico.

‡Estolato de eritromicina é contraindicado na gestação devido à hepatotoxicidade relacionada com o fármaco; apenas eritromicina base ou etilsuccinato de eritromicina devem ser usados.

§Esses fármacos são contraindicados para mulheres grávidas ou amamentando.

Tabela 10-4 Tratamento Adicional Recomendado para Úlceras Genitais (em áreas onde o granuloma inguinal e o linfogranuloma venéreo são causas importantes de úlceras genitais)

Cobertura	Primeira escolha	Substitutos eficazes	Se a paciente estiver grávida, amamentando ou tiver < 16 anos de idade
Granuloma inguinal (donovanose): Tratamento deve ser continuado até que todas as lesões estejam completamente epitelizadas	Azitromicina 1 g por via oral como única dose, seguida de 500 mg, uma vez ao dia ou Doxiciclina* 100 mg por via oral, duas vezes ao dia	Eritromicina† 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia ou Tetraciclina† 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia Trimetoprima (80 mg)/sulfametoxazol (400 mg), 2 comprimidos por via oral, duas vezes ao dia	Azitromicina 1 g por via oral como única dose ou Eritromicina† 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia
Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina* 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias, ou Eritromicina† 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 14 dias	Tetraciclina† 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 14 dias	Eritromicina† 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, durante 14 dias

De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice,* Organização Mundial da Saúde, 2005.

*Estes fármacos são contraindicados para mulheres grávidas ou amamentando.

†Estolato de eritromicina é contraindicado na gravidez devido à hepatotoxicidade relacionada com o fármaco; apenas eritromicina base ou etilsuccinato de eritromicina devem ser usados.

TRATAMENTO SINDRÔMICO (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE)



Gonorreia



Figura 10-2

Tabela 10-5 Tratamento Recomendado para Secreção Uretral (Homens apenas) (Terapia para gonorreia não complicada mais terapia para clamídia)

	Primeira escolha	
Cobertura	**Escolha 1 de cada quadro (total de 2 fármacos)**	**Substitutos eficazes**
Gonorreia	Cefixima 400 mg por via oral como dose única ou Ceftriaxona 125 mg por injeção intramuscular	Ciprofloxacina* 500 mg por via oral como única dose ou Espectinomicina 2 g por injeção intramuscular
Clamídia	Azitromicina 1 g por via oral como única dose ou Doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias	Ofloxacina*† 300 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias ou Tetraciclina 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 7 dias ou Eritromicina 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 7 dias

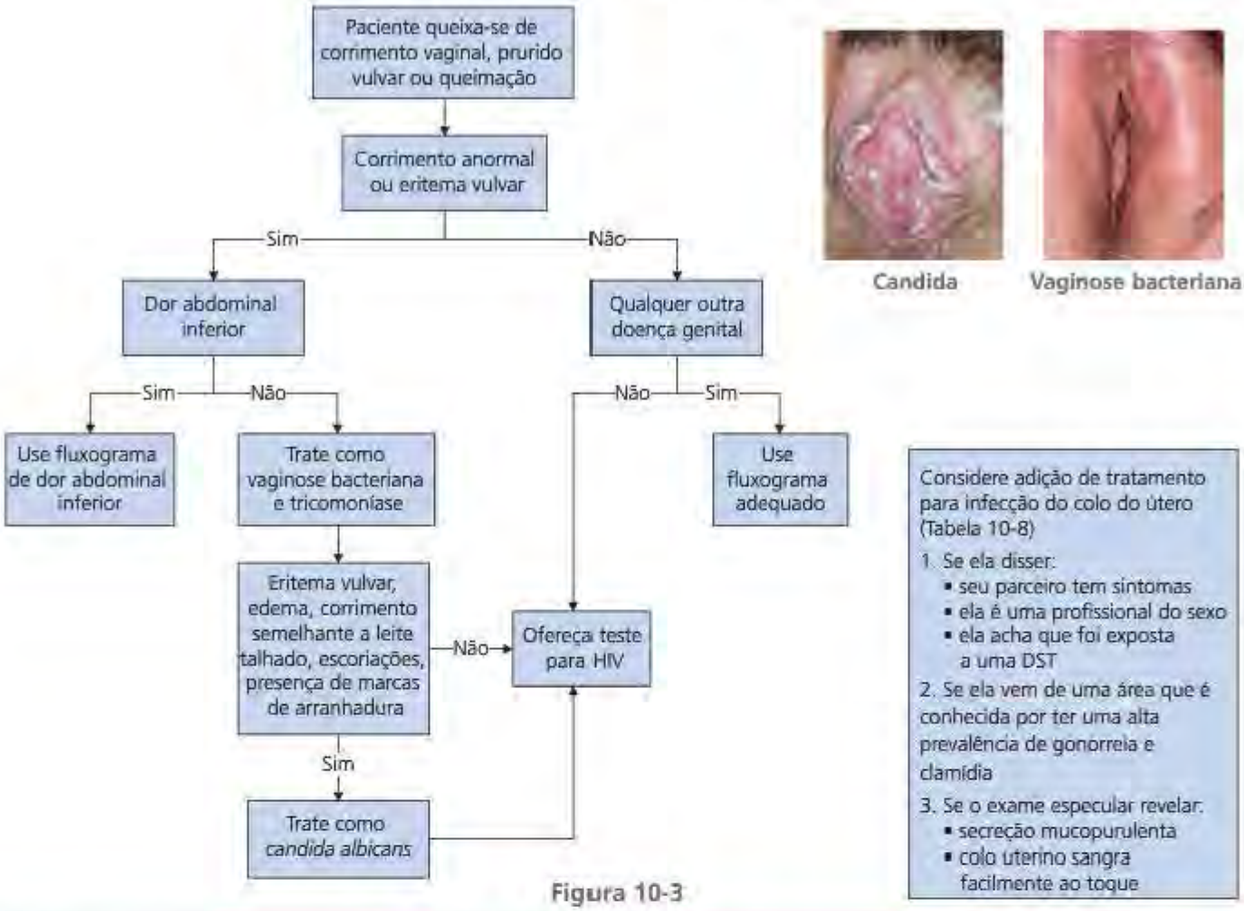
De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice*, Organização Mundial da Saúde, 2005.

*O uso de quinolonas deve levar em consideração os padrões de resistência a *Neisseria gonorrhoeae*, como nas regiões do Sudeste Asiático e ocidentais do Pacífico.

†Ofloxacina, quando usada como indicado para infecção por clamídia, também fornece cobertura para gonorreia.

TRATAMENTO SINDRÔMICO (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE)

SECREÇÃO VAGINAL EM MULHERES NÃO GESTANTES



Candida

Vaginose bacteriana

Figura 10-3

Tabela 10-6 Tratamento Recomendado para Infecção Vaginal*

Cobertura	***Primeira escolha*** **Escolha 1 de cada quadro VB/TV ou 1 de cada quadro se houver suspeita de infecção por levedura**	**Substitutos eficazes**	***Se a paciente estiver grávida, amamentando ou tiver < 16 anos de idade*** **Escolha 1 de cada quadro VB/TV ou 1 de cada quadro se houver suspeita de infecção por levedura**
Vaginose bacteriana (VB)	Metronidazol† 2 g por via oral em uma única dose ou Metronidazol† 400 ou 500 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias	Clindamicina creme a 2%, uma aplicação completa (5 g) por via intravaginal ao deitar por 7 dias ou Clindamicina 300 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias	*Preferivelmente após primeiro trimestre* Metronidazol† 200 ou 250 mg por via oral três vezes ao dia, por 7 dias ou Metronidazol† gel a 0,75%, um aplicador cheio (5 g) por via intravaginal, duas vezes ao dia, por 5 dias ou Clindamicina 300 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias
Tricomoníase vaginal (TV)		Tinidazol† 2 g por via oral, em uma única dose ou Tinidazol† 500 mg duas vezes ao dia, por 5 dias	
Candida albicans (CA) (levedura)	Miconazol supositório vaginal de 200 mg, um por dia, por 3 dias ou Clotrimazol‡ 100 mg comprimido vaginal, 2 comprimidos por dia, por 3 dias Fluconazol 150 mg comprimido oral em uma única dose	Nistatina comprimido vaginal de 100.000 unidades, um ao dia, por 14 dias	Miconazol supositório vaginal de 200 mg, um ao dia, por 3 dias ou Clotrimazol‡ comprimido vaginal de 100 mg, 2 comprimidos por dia, por 3 dias ou Nistatina comprimido vaginal de 100.000 unidades, um por dia, por 14 dias

De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice:* Organização Mundial da Saúde, 2005.
*O tratamento para vaginose bacteriana e trocomoníase mais terapia para infecção por levedura se houver presença de secreção branca semelhante a leite talhado, vermelhidão vulvovaginal e prurido.
†Pacientes tomando metronidazol ou tinidazol devem ser alertados para evitar álcool. O uso de metronidazol não é recomendado no primeiro trimestre de gravidez.
‡Dose única de clotrimazol (500 mg) disponível em alguns locais também é eficaz para infecção por levedura (CA).

TRATAMENTO SINDRÔMICO (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE)

DOR ABDOMINAL INFERIOR (em Mulheres)

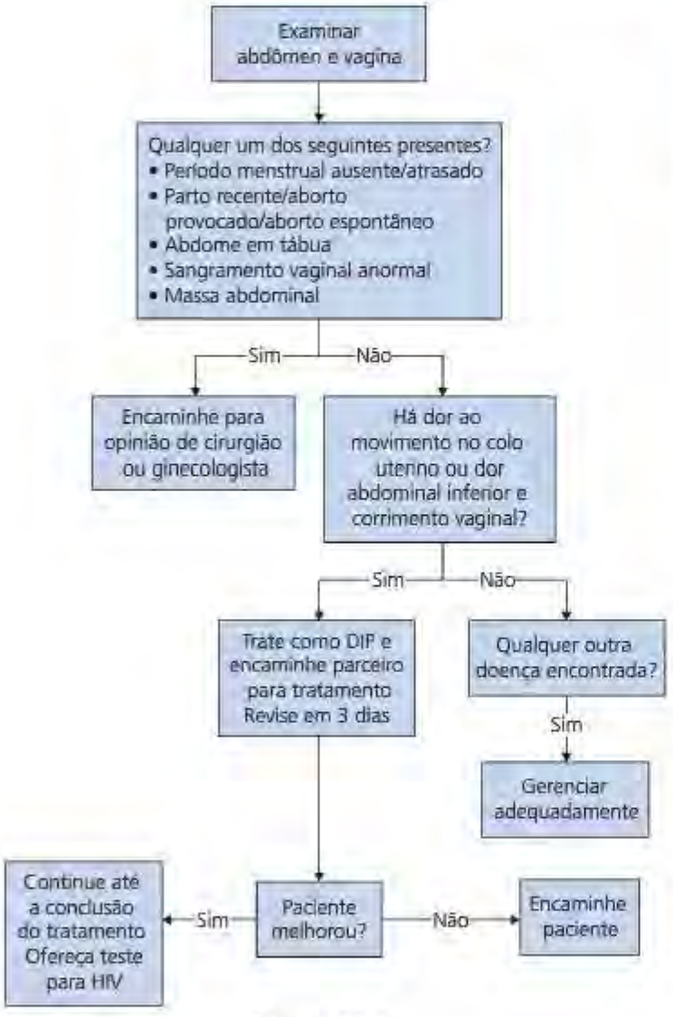


Figura 10-4

Tabela 10-7 Tratamento Ambulatorial Recomendado para DIP (Terapia com única dose para gonorreia mais terapia de dose única ou multidose para clamídia mais terapia para infecções anaeróbicas)

Cobertura	Escolha 1 de cada quadro (total de 3 fármacos)
Gonorreia	Ceftriaxona 250 mg por injeção intramuscular ou Cefixima 400 mg por via oral como única dose ou Ciprofloxacino* 500 mg por via oral como única dose, ou Espectinomicina 2 g por injeção intramuscular
Clamídia	Doxiciclina† 100 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 14 dias, ou Tetraciclina† 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 14 dias
Anaeróbicos	Metronidazol‡ 400-500 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias

De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice*, Organização Mundial da Saúde, 2005.
*O uso de quinolonas deve levar em consideração os padrões de resistência da *Neisseria gonorrhoeae*, como nas regiões do Sudeste Asiático e nas regiões ocidentais do Pacífico da OMS.
†Esses fármacos são contraindicados para mulheres grávidas ou amamentando. DIP é incomum na gravidez.
‡Os pacientes que tomam metronidazol devem ser aconselhados a evitar o álcool. O metronidazol também deve ser evitado durante o primeiro trimestre da gravidez.

Nota: A hospitalização de pacientes com doença inflamatória pélvica deve ser seriamente considerada quando: (a) uma emergência cirúrgica, como apendicite ou gravidez ectópica, não pode ser excluída, (b) há suspeita de um abscesso pélvico; (c) doença grave impede tratamento em uma base ambulatorial; (d) a paciente está grávida; (e) o paciente é um adolescente, (f) o paciente é incapaz de seguir ou tolerar um esquema ambulatorial; ou (g) o paciente não responde ao tratamento ambulatorial (Tabela 10-9).

Tabela 10-8 Tratamento Recomendado para Infecção do Colo Uterino (Terapia para gonorreia sem complicações mais terapia para clamídia)

Cobertura	***Primeira escolha*** **Escolha 1 de cada quadro (total de 2 fármacos)**	**Substitutos eficazes**	***Se a paciente estiver grávida, amamentando ou tiver < 16 anos de idade*** **Escolha 1 de cada quadro**
Gonorreia	Cefixima 400 mg por via oral como dose única ou Ceftriaxona 125 mg por injeção intramuscular	Ciprofloxacino*† 500 mg por via oral como única dose ou Espectinomicina 2 g por injeção intramuscular	Cefixima 400 mg por via oral em dose única, ou Ceftriaxona 125 mg por injeção intramuscular
Clamídia	Azitromicina 1 g por via oral como uma única dose ou Doxiciclina* 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias	Ofloxacina*†‡ 300 mg por via oral, duas vezes, por 7 dias Tetraciclina* 500 mg oral quatro vezes ao dia, por 7 dias ou Eritromicina 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 7 dias	Eritromicina§ 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 7 dias ou Azitromicina 1 g por via oral como única dose ou Amoxicilina 500 mg por via oral, três vezes ao dia, durante 7 dias

De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice,* Organização Mundial da Saúde, 2005.
*Doxiciclina, tetraciclina, ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina devem ser evitados durante a gravidez e se estiver amamentando.
†A utilização de quinolonas deve levar em consideração os padrões de resistência à *Neisseria gonorrhoeae*, como no Sudeste Asiático e nas regiões ocidentais do Pacífico da OMS.
‡Ofloxacina, quando usado como indicado para infecção por clamídia, também oferece cobertura para gonorreia.
§Estolato de eritromicina é contraindicado na gravidez devido à hepatotoxicidade do fármaco; apenas a eritromicina base ou etilsucinato de eritromicina deve ser usado.

Tabela 10-9 Tratamento para Paciente Hospitalizado Recomendado para DIP (Terapia para gonorreia mais tratamento para clamídia mais tratamento para infecções anaeróbicas)*

Cobertura	***Opção 1*** **Escolha 1 de cada quadro (total de 3 fármacos) e continue com terapia oral ambulatorial a seguir**	***Opção 2*** **Administre ambos os fármacos e continue com terapia oral ambulatorial a seguir**	***Opção 3*** **Comumente disponível; administre 3 fármacos mais terapia oral ambulatorial a seguir**
Gonorreia	Ceftriaxona 250 g por injeção intramuscular Ciprofloxacina† 500 mg por via oral como única dose ou Espectinomicina 2 g por injeção intramuscular	Gentamicina 1,5 mg/kg de peso corporal por injeção intravenosa a cada 8 h MAIS Clindamicina 900 mg por injeção intravenosa a cada 8 h	Ampicilina 2 g por injeção intravenosa ou intramuscular, em seguida 1 g a cada 6 h MAIS Gentamicina 80 mg por injeção intramuscular a cada 8 h MAIS Metronidazol 500 mg ou 100 mL por infusão intravenosa a cada 8 h
Clamídia	Doxiciclina‡§ 100 mg por via oral ou por injeção intravenosa, duas vezes por dia ou Tetraciclina§ 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia		
Anaeróbios	Metronidazol 400-500 mg por via oral ou injeção intravenosa, duas vezes por dia, ou Cloranfenicol§ 500 mg por via oral ou por injeção intravenosa, quatro vezes ao dia		

De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice,* Organização Mundial da Saúde, 2005.
*Para as três opções, o tratamento deve ser continuado até, pelo menos, dois dias depois que o paciente melhorou e deve então ser seguido por um dos seguintes tratamentos por via oral, por um total de 14 dias: doxiciclina§ 100 mg por via oral, duas vezes por dia, ou tetraciclina§ 500 mg por via oral, 4 vezes ao dia.
†A utilização de quinolonas deve levar em consideração os padrões de resistência à *Neisseria gonorrhoeae*, como no Sudeste Asiático e nas regiões ocidentais do Pacífico da OMS.
‡Doxiciclina intravenosa é dolorosa e não tem vantagem sobre a via oral, se o paciente for capaz de tomar o remédio por via oral.
§Contraindicado para mulheres grávidas ou para mulheres amamentando. DIP é incomum na gravidez.

TRATAMENTO SINDRÔMICO (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE)

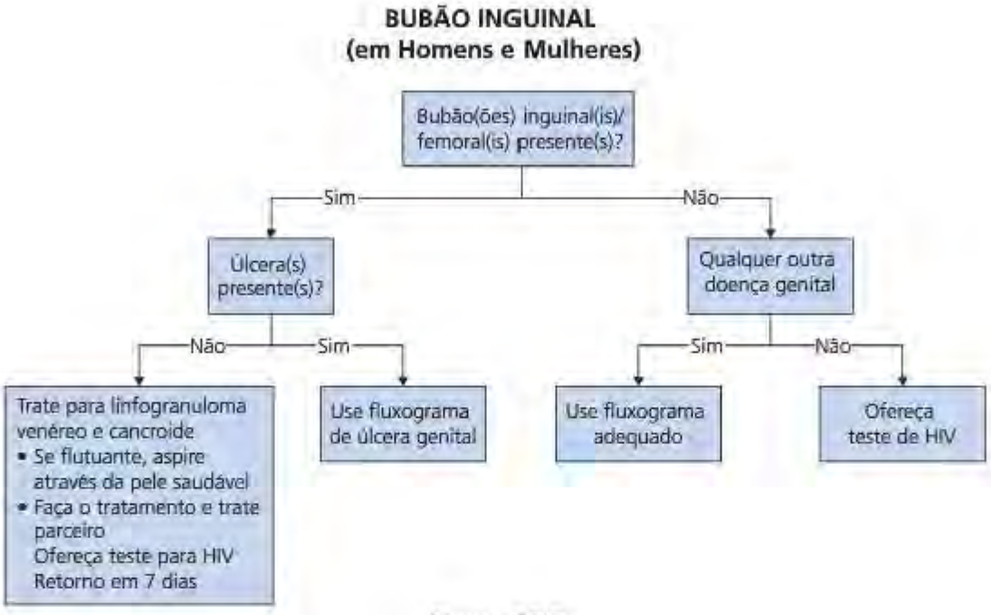


Figura 10-5

Tabela 10-10 Tratamento Recomendado para Bubão Inguinal (Terapias de dose única ou multidose para tratamentos de cancroide mais terapias multidose para linfogranuloma venéreo [LGV]) *

Cobertura	***Primeira escolha*** **Escolha 1 de cada quadro (total de 2 fármacos)**	**Substitutos eficazes**	**Se a paciente estiver grávida, amamentando ou tiver < 16 anos de idade**
Cancroide	Ciprofloxacina*† 500 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 3 dias ou Eritromicina‡ 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 7 dias	Azitromicina 1 g por via oral como única dose ou Ceftriaxona 250 mg como injeção intramuscular única	Eritromicina‡ 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 14 dias (cobre tanto o cancroide como LGV)
LGV	Doxiciclina* 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias	Tetraciclina† 500 mg por via oral, quatro vezes ao dia, por 14 dias	

De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice,* Organização Mundial da Saúde, 2005.
NOTA: Alguns casos podem exigir um tratamento mais prolongado do que os 14 dias recomendados. Os linfonodos flutuantes devem ser aspirados através da pele saudável. Incisão e drenagem ou excisão dos nodos podem atrasar a cicatrização e não devem ser tentadas.
*Esses fármacos são contraindicados para mulheres grávidas ou amamentando.
†A utilização de quinolonas deve levar em consideração os padrões de resistência à *Neisseria gonorrhoeae,* como nas regiões da OMS no Sudeste Asiático e nas regiões ocidentais do Pacífico.
‡Estolato de eritromicina é contraindicado na gravidez devido à hepatotoxicidade do fármaco; apenas a eritromicina base ou o etilsucinato de eritromicina devem ser usados.

ESQUEMAS RECOMENDADOS PELA OMS PARA VERRUGAS

VERRUGAS VENÉREAS

Esquema recomendado

Químico (Autoaplicado pelo paciente)

- A solução ou gel de podofilotoxina a 0,5%, duas vezes por dia durante 3 dias, seguido de 4 dias sem tratamento; o ciclo pode ser repetido até quatro vezes (volume total de podofilotoxina não deve exceder 0,5 mL por dia).

OU

- Imiquimod creme a 5%, aplicado com o dedo na hora de dormir, deixado no local durante a noite, 3 vezes por semana, por até 16 semanas. A área de tratamento deve ser lavada com água e sabão 6 a 10 horas após a aplicação. As mãos devem ser lavadas com água e sabão, imediatamente após a aplicação.
- A segurança da podofilotoxina e do imiquimod durante a gravidez não foi estabelecida.

Química (Administrada por profissional de saúde)

- Podofilina, 10% a 25% em tintura composta de benjoim, é aplicada com cuidado para as verrugas, evitando o tecido normal. As verrugas genitais e perianais externas devem ser cuidadosamente lavadas 1 a 4 horas após a aplicação da podofilina. Deve-se deixar a podofilina aplicada nas verrugas em superfícies epiteliais vaginais ou anais secar antes de remover o espéculo ou anoscópio. O tratamento deve ser repetido em intervalos semanais.
- Sempre que possível, recomenda-se podofilotoxina a 0,5%, um dos componentes ativos da resina de podofilina. Sua eficácia é igual à da podofilina, mas é menos tóxica e parece causar menos erosão.
- Alguns especialistas desaconselham o uso da podofilina nas verrugas anais. Grandes quantidades de podofilina não devem ser usadas porque ela é tóxica e facilmente absorvida. Seu uso durante a gravidez e lactação é contraindicado. **OU**
- Ácido tricloroacético (TCA) 80% a 90%, aplicado com cuidado nas verrugas, evitando o tecido normal, seguido de pulverização da área tratada com talco ou bicarbonato de sódio para remover o ácido que não reagiu. Repita a aplicação em intervalos semanais.

Física

- Crioterapia com nitrogênio líquido, dióxido de carbono sólido ou criossonda. Repita a aplicação com intervalos de 1 a 2 semanas. **OU**
- Eletrocirurgia **OU**
- Remoção cirúrgica

VERRUGAS VAGINAIS

- Crioterapia com nitrogênio líquido **OU**
- Podofilina a 10% a 25%. Deixe secar antes de remover espéculo. **OU**
- TCA 80% a 90%

VERRUGAS DO COLO UTERINO

O tratamento das verrugas do colo uterino não deve ser iniciado até que os resultados de um teste de esfregaço cervical sejam conhecidos. A maioria dos especialistas desaconselha o uso da podofilina ou TCA nas verrugas de colo uterino.

- Tratamento deve incluir consulta com um especialista.
- Papanicolau
- Sem TCA ou podofilina

VERRUGAS MEATAIS E URETRAIS

Verrugas do meato acessíveis podem ser tratadas com podofilina a 10% a 25%, em tintura composta de benjoim ou podofilotoxina a 0,5%, quando disponíveis. Deve-se tomar cuidado para assegurar que a área tratada está seca antes de possibilitar o contato com superfícies epiteliais opostas normais. Baixas taxas de sucesso com podofilina são relatadas. A uretroscopia é necessária para diagnosticar verrugas intrauretrais, mas devem ser suspeitadas em homens com verrugas do meato recorrentes. Alguns especialistas preferem a remoção eletrocirúrgica. A instilação intrauretral de um creme de fluorouracil a 5% ou tiotepa pode ser eficaz, mas também não foi adequadamente avaliada. Podofilina não deve ser utilizada. Tratamentos recomendados:

- Crioterapia **OU**
- Podofilina a 10% a 25%



Verrugas (confluentes)



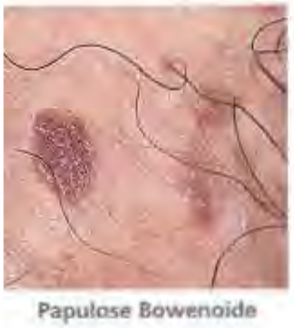
Verrugas (pápulas)



Molusco contagioso



Verrugas (confluentes)



Papulose Bowenoide



Verrugas (pápulas)

SÍFILIS

A sífilis é uma doença infecciosa humana causada pela bactéria *Treponema pallidum*. A doença é transmitida por contato direto com uma lesão durante o estágio primário ou secundário, no útero, por via transplacentária, ou durante o parto quando o bebê passa por um canal infectado. Tal como o gonococo, esta bactéria é frágil e morre quando removida do ambiente humano. Ao contrário do gonococo, a *T. pallidum* pode infectar qualquer órgão, causando um número infinito de apresentações clínicas; daí o velho ditado: "aquele que conhece a sífilis conhece a medicina".

Incidência

A incidência de sífilis primária e secundária nos Estados Unidos foi de 3,3 casos por 100.000 habitantes em 2006 (9.756 casos no total). Os negros apresentam maior taxa de sífilis que os brancos nos Estados Unidos, com base em 6.862 casos relatados em 2002; a incidência por 100.000 habitantes foi de 9,4 em negros e 1,1 em brancos. A sífilis é encontrada nos estados do sul dos Estados Unidos, especialmente em negros (Fig. 10-6). O uso de *crack* e a troca de sexo por drogas são fatores contribuintes.

Estágios

A sífilis não tratada pode passar por três estágios. A sífilis começa com os estágios cutâneos infecciosos primário e secundário, que podem terminar sem outras sequelas ou podem evoluir para um estágio latente que dura meses ou anos antes do estágio terciário atualmente raro, marcado pelo surgimento de complicações cardiovasculares, neurológicas e cutâneas profundas (Fig. 10-7).

Os Centers for Disease Control and Prevention definem os estágios da sífilis como segue:

1. Sífilis infecciosa inclui os estágios de sífilis latente primária, secundária e latente recente, de menos de 1 ano de duração.
2. Infecções latentes (ou seja, aquelas sem manifestações clínicas) são detectadas por testes sorológicos. A sífilis latente é dividida em doença latente recente, de duração inferior a 1 ano, e doença latente tardia, de mais de 1 ano de duração.
3. A doença latente tardia tem duração de 4 anos ou mais.

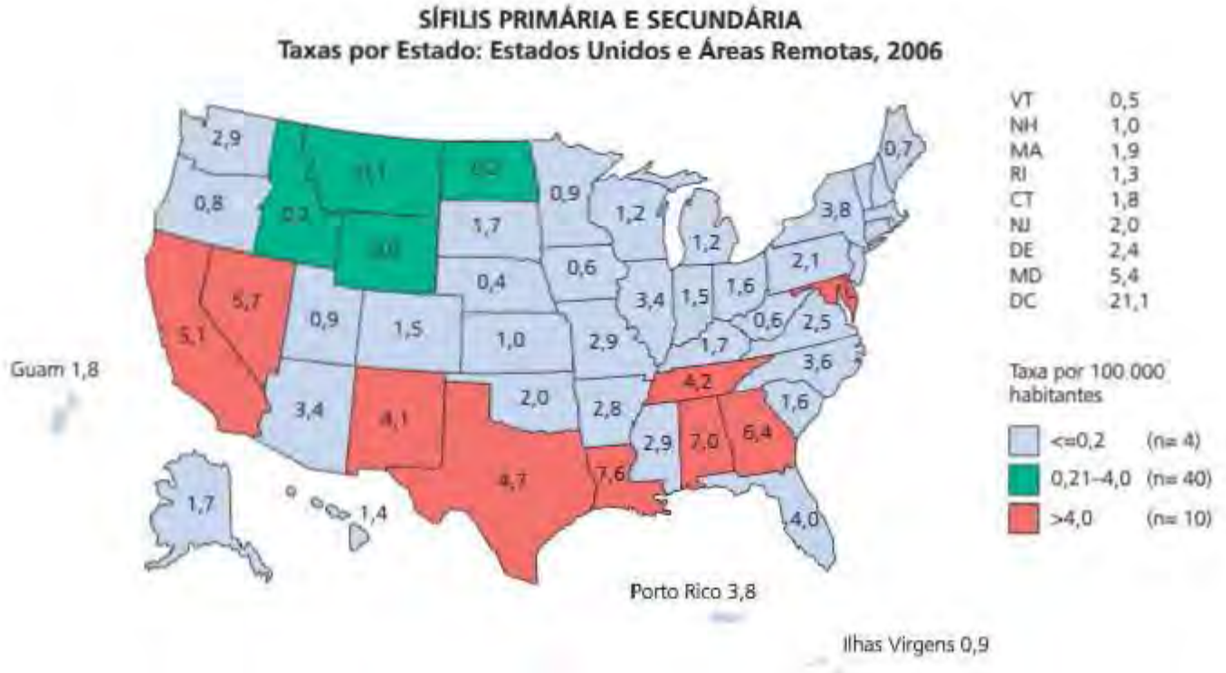


Figura 10-6



Figura 10-7 História natural da sífilis adquirida não tratada. (De Morgan HJ: *South Med J* 26:18, 1933; incidência de Clark EG, Danbolt N: *J Chronic Dis* 2:311,1955.)

Risco de transmissão

O maior risco de transmissão ocorre durante os estágios primários, secundários e latente recente da doença. O paciente é mais infeccioso durante os primeiros 1 a 2 anos de infecção. Os pacientes com sífilis secundária são os mais contagiosos devido ao grande número de lesões. O risco de adquirir sífilis de um parceiro infectado é de 10% a 60%. Um terço das pessoas com uma única exposição à sífilis precoce será infectado.

T. pallidum

T. pallidum, o micro-organismo responsável pela sífilis, é uma bactéria espiral muito pequena (espiroqueta) cuja forma e motilidade em saca-rolhas podem ser observadas apenas por microscopia de campo escuro (Fig. 10-8). O tempo de reprodução é estimado em 30 a 33 horas, em contraste com a maioria das bactérias, que reproduzem a cada 30 minutos. Os níveis séricos de antibióticos devem, portanto, persistir por pelo menos 7 a 10 dias para matar todos os micro-organismos replicantes. A coloração de Gram não pode ser usada e o crescimento da bactéria é difícil.



Figura 10-8 *Treponema pallidum*. Micro-organismo responsável pela sífilis é observado aqui fotografado através de microscópio de campo escuro.

Sífilis primária

A sífilis primária, caracterizada por uma úlcera cutânea (Figs. 10-9 a 10-13), é adquirida pelo contato direto com uma lesão infecciosa da pele ou a superfície úmida da boca, ânus ou vagina. De 10 a 90 dias (em média, 21 dias) após a exposição, uma lesão primária, o cancro, se desenvolve no local do contato inicial. Os cancros são geralmente solitários, mas as lesões múltiplas não são incomuns. Os cancros extragenitais representam 6% de todos os cancros, e a maioria ocorre nos lábios e na cavidade oral e é transmitida por beijo ou sexo orogenital. A lesão começa como uma pápula que sofre necrose isquêmica e erosão, formando uma úlcera endurecida de 0,3 a 2,0 cm, indolor a sensível, firme; a base é limpa, com um exsudato seroso amarelado escasso. Pelo fato de o cancro ter começado como pápula, as bordas da úlcera são elevadas, lisas e bem definidas (Fig. 10-9). O cancro do cancroide (cancro mole) é mole e doloroso. Linfoadenopatia regional dispersa, dura, dolorosa, ocorre em 1 a 2 semanas; as lesões nunca coalescem ou supuram a menos que haja uma infecção mista. Sem tratamento, o cancro cicatriza com formação de cicatriz em 3 a 6 semanas. As lesões vaginais e anais indolores (Fig. 10-10) podem nunca ser detectadas. O diagnóstico diferencial inclui lesões genitais ulceradas, como cancroide, herpes genital, aftas (síndrome de Behçet) e úlceras traumáticas, como as que ocorrem com mordeduras. Se não tratadas, 25% das infecções progridem diretamente para o segundo estágio; os outros 75% entram em latência.



Figura 10-9 Sífilis primária. Cancro sifilítico é uma úlcera com uma base limpa, não purulenta e lisa, borda regular, bem definida.



Figura 10-10 Sífilis primária. Cancro na vagina. As lesões são indolores e podem nunca ser detectadas.

SÍFILIS PRIMÁRIA



Figura 10-11 Dois cancros localizados próximos. A base é bem definida e limpa.



Figura 10-12 Duas úlceras grandes com uma base purulenta parecem cancro mole. As lesões estão "se beijando" e foram criadas por autoinoculação.



Figura 10-13 Três cancros com uma base purulenta. Cancros cobertos por um prepúcio tendem a desenvolver um exsudato purulento.

Sífilis secundária

A sífilis secundária é caracterizada por lesões mucocutâneas, uma síndrome semelhante à gripe, e adenopatia generalizada. A disseminação assintomática de *T. pallidum* para todos os órgãos ocorre à medida que o cancro cicatriza e a doença, em seguida, desaparece em cerca de 75% dos casos (Fig. 10-2). Nos 25% restantes, os sinais clínicos do estágio secundário começam a, aproximadamente, 6 semanas (variação de 2 semanas a 6 meses) após o aparecimento do cancro e dura de 2 a 10 semanas. As lesões cutâneas são precedidas por uma síndrome semelhante à gripe (dor de garganta, cefaleia, dores musculares, meningismo e perda de apetite) e linfadenopatia generalizada indolor. Hepatoesplenomegalia pode estar presente. Em alguns casos, as lesões da sífilis secundária aparecem antes da cura do cancro. As características morfológicas e a distribuição das lesões de pele e mucosas são variadas e podem ser confundidas com inúmeras outras dermatoses. Como a maioria das outras doenças sistêmicas cutâneas, a erupção é, em geral, bilateralmente simétrica (Figs. 10-14 a 10-19).

LESÕES

As lesões da sífilis secundária têm determinadas características que as diferenciam de outras doenças cutâneas. Há pouca ou nenhuma febre no início. As lesões são não inflamatórias, desenvolvem-se lentamente e podem persistir por semanas ou meses. Dor ou prurido é mínimo ou ausente. Existe uma tendência acentuada para o polimorfismo, com vários tipos de lesões apresentando-se simultaneamente, ao contrário de outras doenças de pele eruptivas, cujo aspecto morfológico das lesões é uniforme. A cor é típica, lembrando um "presunto fatiado" ou com uma tonalidade acobreada. As lesões podem assumir uma variedade de formas, incluindo redonda, elíptica ou anular. As erupções podem ser limitadas e discretas, profusas, generalizadas ou mais ou menos confluentes e variar em sua intensidade.

Os tipos de lesões na ordem aproximada de frequência são maculopápulas, pápulas, máculas, anulares, papulopustulosas, psoriasiformes e foliculares. As lesões em indivíduos negros são marcadas pela ausência de coloração "vermelha queimada". As lesões ocorrem nas palmas das mãos ou plantas dos pés na maioria dos pacientes com sífilis secundária (Fig. 10-15). Ao contrário das máculas melanocíticas pigmentadas frequentemente observadas nas palmas das mãos e plantas dos pés de melanodérmicos mais velhos, as lesões da sífilis secundária das palmas das mãos e plantas dos pés são isoladas, ovais, ligeiramente elevadas, eritematosas e escamosas. Pode ocorrer alopecia irregular temporária ("alopecia em clareira") da barba, couro cabeludo ou cílios (Fig. 10-14). Pápulas úmidas, anais, semelhantes a verrugas (condiloma plano) são altamente infecciosas (Fig. 10-16). As lesões podem aparecer em qualquer membrana mucosa. Todas as lesões cutâneas de sífilis secundária são infecciosas; portanto, se você não sabe o que é, não a toque. O diagnóstico diferencial é vasto. As doenças comumente observadas que podem ser confundidas com sífilis secundária são pitiríase rósea (especialmente se a placa precursora estiver ausente), psoríase gutata (psoríase que surge subitamente com inúmeras pápulas e placas pequenas), líquen plano, pitiríase versicolor e erupções medicamentosas e exantemas virais.

O diagnóstico é baseado principalmente em razões clínicas e sorológicas. Estudos histológicos, na maioria dos casos, podem confirmar a doença.

Processos de imunidade celular são responsáveis pelas manifestações cutâneas da sífilis secundária. A coinfecção com HIV-1 tem pouco efeito sobre a resposta cutânea a *T. pallidum*.

Aproximadamente 25% dos pacientes não tratados com sífilis secundária podem apresentar recidiva, a maioria delas (aproximadamente 90%) durante o primeiro ano; um percentual pequeno no segundo ano, e nenhum depois do quarto ano.



Figura 10-14 Sífilis secundária. Alopecia temporária, irregular ("alopecia em clareira") do couro cabeludo. (Cortesia de Subhash K. Hira, MD)



Figura 10-15 Sífilis secundária. Apresentação clássica da sífilis secundária com placas descamativas cor de cobre nas palmas das mãos e plantas dos pés.

SÍFILIS SECUNDÁRIA



Figura 10-16 Erupção difusa que consiste em máculas, pápulas e pústulas. Lesões iniciais típicas geralmente são máculas em menos de 20, redondas, não pruriginosas e simétricas distribuídas no tronco e extremidades proximais. As lesões eritemato-papulosas também podem aparecer nas palmas das mãos, plantas dos pés, face e couro cabeludo e podem tornar-se necrosadas. Alopecia irregular e não irregular podem ocorrer. Em áreas intertriginosas, as pápulas podem coalescer formando lesões altamente infecciosas, chamadas condiloma *latum* (plano). As lesões inicialmente vermelhas, dolorosas e vesiculares progridem para "cinza cor de metal" à medida que a erupção desaparece.



Figura 10-17 Inúmeras lesões estão presentes em todas as superfícies do corpo. Esta é uma apresentação comum com lesões maculopapulosas e psoriasiformes.



Figura 10-18 Um agrupamento de pápulas eritematosas está localizado no escroto.



Figura 10-19 Pápulas úmidas, anais, semelhantes a verrugas (condiloma *latum*) são altamente contagiosas.

Sífilis latente

A sífilis latente é definida como a sífilis caracterizada pela reatividade do soro sem outras evidências de doença. Os pacientes que têm sífilis latente e que adquiriram a sífilis no ano anterior são classificados como tendo sífilis recente. Na sífilis latente, depende-se da precisão da história do paciente de que havia sinais e sintomas característicos, ou que o exame de sangue, cujo resultado foi descoberto como positivo, foi não reativo em um momento específico.

A sífilis latente recente pode ser diagnosticada se, no ano anterior à avaliação, o paciente relata o seguinte:

1. Houve soroconversão documentada (ou seja, RPR, VDRL, não um resultado falso-positivo), sem evidências da doença ativa. Muitas vezes o médico é incapaz de confirmar o intervalo de tempo específico de conversão.
2. Sintomas inequívocos de sífilis primária ou secundária estavam presentes.
3. Um parceiro sexual foi documentado como tendo sífilis primária, secundária ou latente recente.

Por convenção, a sífilis latente recente tem uma duração igual ou inferior a 1 ano e a sífilis latente tardia tem duração de mais de 4 anos. Os períodos de 1 e 4 anos foram estabelecidos para ajudar a prever a chance de um paciente de sofrer recidiva com sinais de sífilis secundária infecciosa. Aproximadamente 25% dos pacientes não tratados no estágio secundário podem sofrer uma recidiva, sendo que a maioria deles (90%) durante o primeiro ano, um percentual pequeno no segundo ano e nenhum depois do quarto ano. O paciente que sofre uma recidiva com sífilis secundária é infeccioso.

Os pacientes que têm sífilis latente de duração desconhecida devem ser tratados como se tivessem sífilis latente tardia. Titulações sorológicas não treponêmicas (ou seja, RPR, VDRL) geralmente são maiores durante a sífilis latente precoce do que durante a sífilis latente tardia. No entanto, a sífilis latente precoce não pode ser confiavelmente distinguida da sífilis latente tardia exclusivamente com base em títulos não treponêmicos. Todos os pacientes com sífilis latente devem ser submetidos a um exame cuidadoso de todas as superfícies mucosas acessíveis (ou seja, cavidade oral, períneo em mulheres e debaixo do prepúcio em homens não circuncidados) para avaliação de lesões da mucosa interna. Todos os pacientes com sífilis devem ser testados para infecção pelo HIV.

Sífilis terciária

Em um pequeno número de pacientes não tratados ou inadequadamente tratados, a doença sistêmica desenvolve-se, incluindo a doença cardiovascular, lesões do sistema nervoso central (SNC) e granulomas sistêmicos (gomas) (Fig. 10-20).

Sífilis e vírus da imunodeficiência humana

A sífilis (doença da úlcera genital) facilita e é um cofator para a transmissão do HIV. A sífilis está associada a um aumento do risco de contrair e transmitir o HIV. A história natural da sífilis é alterada pelo vírus da imunodeficiência humana. Os relatos descrevem uma progressão acelerada através dos estágios da sífilis em pacientes com HIV.

O tratamento de pacientes coinfectados com sífilis e HIV é controverso; a progressão e a recidiva da neurossífilis foram relatadas. A sífilis pode aumentar a probabilidade de transmissão e de aquisição do HIV. A soroprevalência do HIV é elevada entre pacientes com sífilis nos Estados Unidos. O padrão das doses recomendadas de penicilina pode não ser eficaz para os pacientes infectados pelo HIV com sífilis. Para a maioria dos pacientes com coinfecções de HIV e sífilis, exames laboratoriais para o diagnóstico e seguimento pós-tratamento podem ser interpretados como em uma pessoa imunocompetente.



Figura 10-20 Sífilis terciária. Sífilis gomosa com lesões destrutivas no nariz.

Sífilis congênita

A sífilis congênita é um problema em partes do mundo onde as mulheres não recebem assistência pré-natal. O *T. pallidum* pode ser transmitido por uma mãe infectada para o feto no útero. Em casos não tratados, a natimortalidade ocorre em 19% a 35% dos casos relatados, 25% dos lactentes morrem logo após o nascimento, 12% são assintomáticos ao nascimento e 40% terão sífilis congênita sintomática. O treponema pode atravessar a placenta a qualquer momento durante a gravidez. O tratamento adequado da mãe infectada antes da décima sexta semana de gestação geralmente evita a infecção do feto. O tratamento após 18 semanas pode curar a doença, mas não impede surdez neural irreversível, queratite intersticial e alterações ósseas e articulares em recém-nascidos. O feto está sob maior risco quando a sífilis materna tem menos de 2 anos de duração. A capacidade de a mãe infectar o feto diminui, mas nunca desaparece nos estágios latentes tardios. Condiloma *latum* (plano) e furúnculos de Barlow podem ser observados até o final do primeiro ano de vida. As manifestações clínicas ocorrem nas formas recente e tardia.

SÍFILIS CONGÊNITA PRECOCE

A sífilis congênita precoce é definida como a sífilis adquirida no útero, que se torna sintomática durante os 2 primeiros anos de vida. Ela aparece geralmente na primeira semana de vida. Os achados podem ser observados como uma forma exagerada em comparação com os da sífilis secundária adquirida. Os estigmas fetais observados antes dos 2 anos de idade incluem erupções típicas da sífilis secundária. Há sintomas respiratórios semelhantes aos da gripe em 20% a 50%, hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia em 50% a 75% e alterações mucocutâneas em 40% a 50%. A erupção cutânea maculopapulosa e o eritema descamativo das palmas das mãos e plantas dos pés são comuns. Fissuras profundas no ângulo da boca podem ser observadas. Uma rinite hemorrágica altamente infecciosa é um sinal típico precoce. Sintomas ósseos e articulares são comuns.

Uma variante vesiculobolhosa, "pênfigo sifilítico", pode ocorrer com vesículas, bolhas e erosões. Osteocondrite com metáfise em "dente de serra", observada em radiografias, e periostite surgem com membros e articulações dolorosas. Adenopatia generalizada não sensível, alopecia, írite e falha no desenvolvimento ocorrem com menos frequência.

SÍFILIS CONGÊNITA TARDIA

Sinais e sintomas de sífilis congênita tardia tornam-se evidentes após 5 anos de idade. A idade média ao primeiro diagnóstico é de 30 anos. Pode ser difícil de distinguir da sífilis adquirida. Os sinais mais importantes são as protuberâncias frontais (proeminências ósseas da testa) (87%), nariz em sela (74%), maxilar curto (83%), palato alto (76%), molares em amora (mais de quatro cúspides pequenas em um primeiro molar inferior estreito da dentição permanente), dentes de Hutchinson (incisivos centrais superiores em forma de estaca da dentição permanente que aparecem após 6 anos de idade) (63%) (Fig. 10-21), sinal de Higoumênaki (aumento unilateral da porção esternoclavicular da clavícula como um resultado final de periostite) (39%) e ranhuras de Parrot (cicatrizes lineares que irradiam a partir do ângulo dos olhos, nariz, boca e ânus) (8%). Tríade de Hutchinson (dentes de Hutchinson, ceratite intersticial e surdez do VIII nervo craniano) é considerada patognomônica de sífilis congênita tardia.

Sorologia para sífilis

A cultura de *T. pallidum* não está disponível. O diagnóstico da sífilis é baseado em resultados sorológicos e/ou exame microscópico de campo escuro do micro-organismo ou microscopia imunofluorescente direta. Os dois últimos procedimentos requerem equipamentos especiais e um técnico experiente.

A interpretação dos testes sorológicos reativos para sífilis é mostrada na Figura 10-22. Duas classes de imunoglobulina M (IgM) e anticorpos anti-IgG são produzidas em resposta à infecção com *T. pallidum*; estes são anticorpos inespecíficos medidos por exames de VDRL e RPR e anticorpos específicos medidos pelo teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente



Figura 10-21 Sífilis congênita tardia. Dentes de Hutchinson (incisivos centrais superiores em forma de estaca da dentição permanente).

Tabela 10-11 Sensibilidade de Testes Sorológicos nos Estágios de Sífilis (Porcentagem Positiva)

Teste	Primário	Secundário	Latente	Terciário	Triagem
VDRL*	72	100	73	77	86
FTA-ABS†	91	100	97	100	99

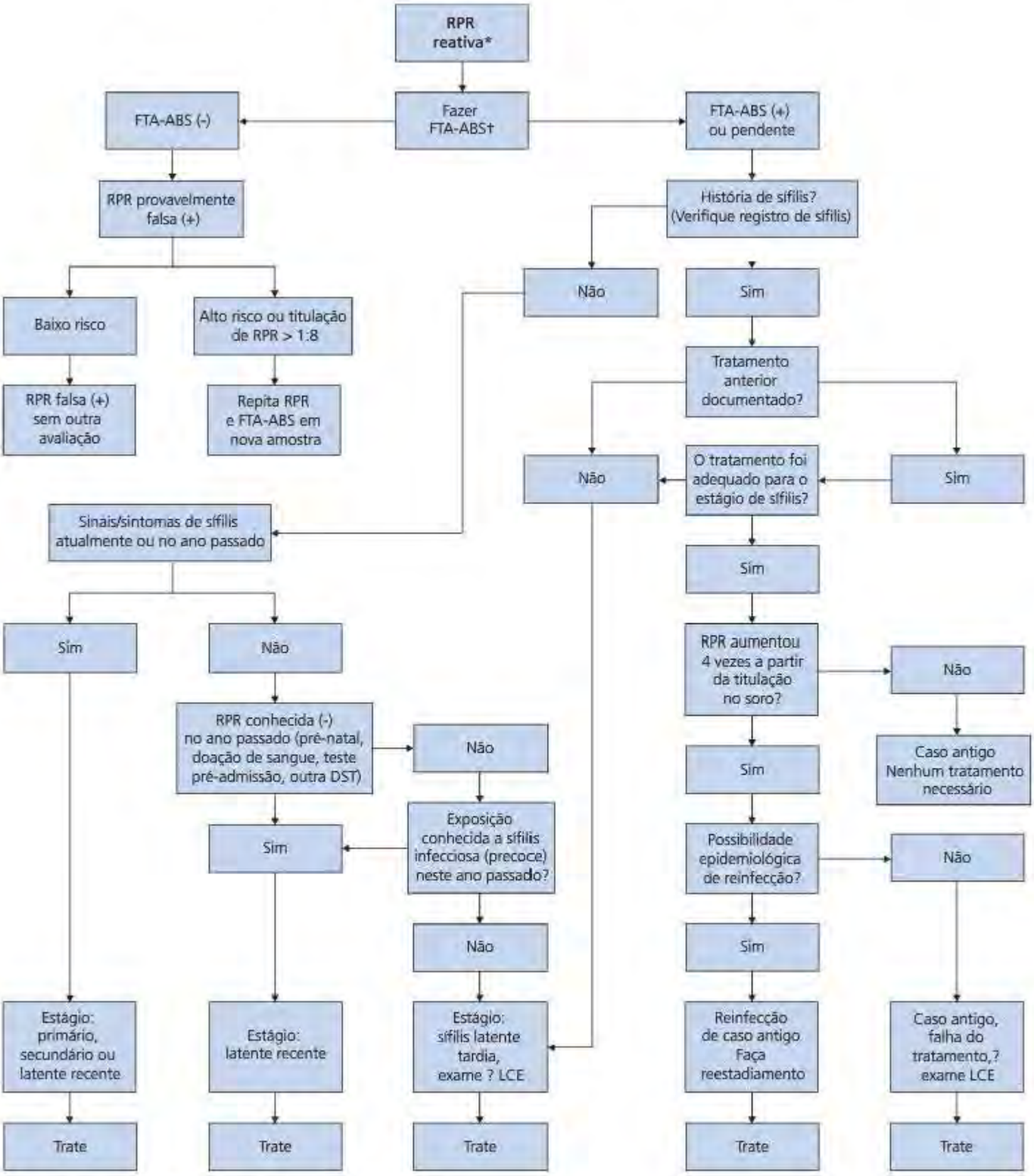
De Griner PF et al: *Ann Intern Med* 94:585, 1981.

FTA-ABS, Absorção do anticorpo treponêmico fluorescente; VDRL, Venereal Disease Research Laboratories.

*Especificidade variável por estágio e proporção da população testada com doenças crônicas e autoimunes. Especificidade na triagem da população geral aproximadamente 97%.

†Especificidade para todos os estágios provavelmente 98% a 99%, incluindo aqueles com resultados biológicos falso-positivos no teste não treponêmico.

INTERPRETAÇÃO DE TESTES SOROLÓGICOS REATIVOS PARA SÍFILIS



*Ou outro teste sorológico não treponêmico (p. ex., VDRL ou ART).
†Ou outro teste sorológico treponêmico (p. ex., MHA-TP).

Figura 10-22

(FTA -ABS) (Tabela 10-11). Os anticorpos IgM estão presentes na segunda semana de infecção e desaparecem 3 meses após o tratamento para sífilis precoce e 12 meses depois para a sífilis tardia. Elas não passam através da placenta ou barreira hematoencefálica. Os anticorpos IgG atingem níveis elevados em 4 a 5 semanas e podem persistir por toda a vida.

EXAME LABORATORIAL PARA PESQUISA DE DOENÇA VENÉREA E EXAMES DE REAGINA PLASMÁTICA RÁPIDOS

Estes exames são usados para fins de rastreamento e têm um alto grau de sensibilidade (resultados positivos na maioria dos pacientes com sífilis), mas especificidade relativamente baixa (resultados positivos em pacientes sem sífilis). O cancro primário pode estar presente por até 2 semanas antes de os testes sorológicos tornarem-se reativos, mas exames de VDRL e RPR geralmente são reativos em um período de 4 a 7 dias de desenvolvimento de cancro. Quando os resultados forem positivos, a verificação é pelo exame mais específico, o FTA-ABS.

EXAMES QUANTITATIVOS. Os exames dão resultados quantitativos, assim como qualitativos, que podem ser usados para monitorar a resposta à terapia. Todas as amostras reativas são tituladas para determinar a maior diluição reativa. Uma titulação crescente indica doença ativa; a titulação cai em resposta ao tratamento. Uma mudança de quatro vezes na titulação, equivalente a uma mudança de dois graus de diluição (p. ex., 1:16 para 1:4 ou de 1:8 para 1:32), é considerada necessária para demonstrar uma diferença clinicamente significativa entre dois resultados de exame não treponêmico que foram obtidos utilizando o mesmo teste sorológico. Testes não treponêmicos, em geral, tornam-se não reativos com o tempo após o tratamento; no entanto, em alguns pacientes, os anticorpos não treponêmicos podem persistir com uma titulação baixa por um longo tempo, às vezes durante a vida do paciente. Esta resposta é chamada de "reação sororresistente".

REAÇÕES FALSO-POSITIVAS. As reações biológicas falso-positivas aos testes não treponêmicos (variação de 3% a 20%) são definidas como um resultado de teste de anticorpo não treponêmico positivo em pacientes nos quais o resultado do teste FTA-ABS é negativo (Tabela 10-12). Resultados falso-positivos podem ocorrer com colagenoses, avanço da idade, uso de drogas entorpecentes, doença hepática crônica, várias infecções crônicas como HIV ou tuberculose e várias infecções agudas, como herpes. Os resultados falso-negativos podem ocorrer se o paciente tiver aplicado antibióticos tópicos ou ingerido antibióticos sistêmicos. O resultado do teste VDRL é uniformemente não reativo na doença de Lyme.

FENÔMENO DE PROZONA. Soro não diluído que contém uma alta titulação de anticorpos inespecíficos, como ocorre na sífilis secundária, pode resultar em um resultado negativo no teste de floculação. Isso é chamado de fenômeno prozona e ocorre porque a grande quantidade de anticorpos ocupa todos os locais do antígeno e previne a floculação. O laboratório pode realizar testes de floculação no soro diluído para prever este problema.

Tabela 10-12 Doenças que Resultam em Reações Positivas para os Testes embora os Pacientes não Tenham Sífilis (Reações Falso-positivas)

TESTES NÃO TREPONÊMICOS		
Reator agudo (< 6 meses)	**Reator crônico (> 6 meses)**	**FTA-ABS**
Gravidez	Colagenose	Gravidez
Lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos	Senescência	Drogadição
Infecção aguda	Hanseníase	Herpes genital
Mononucleose infecciosa	Metástase para ou cirrose do fígado	Lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, artrite reumatoide (padrão de fluorescência em contas atípico)
Malária	Tireoidite de Hashimoto	
Rubéola	Síndrome de Sjögren	
Catapora	Sarcoidose	Doença mista do tecido conjuntivo
Pneumonia atípica	Linfoma	Cirrose alcoólica
Vacina para sarampo	Mieloma	
Vício de narcóticos	Vício de narcóticos	
	Achados familiares falso-positivos	

ABSORÇÃO DE ANTICORPOS TREPONÊMICOS FLUORESCENTES E TESTES DE AGLUTINAÇÃO DE PARTÍCULAS DE *T. PALLIDUM*

Devido à diminuição da especificidade dos testes não treponêmicos, resultados positivos de RPR e VDRL são confirmados com o exame mais preciso de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS) ou aglutinação de partícula de *T. pallidum* (TP-PA). O exame de FTA-ABS também é realizado em pacientes com evidências clínicas de sífilis para quem o resultado do teste não treponêmico é negativo. É usado principalmente para descartar reações biológicas falso-positivas do teste de reagina e para detectar a sífilis tardia na qual o resultado do teste de reagina pode ser não reativo. FTA-ABS mede anticorpos dirigidos contra *T. pallidum* e não do tecido (reagin), como acontece com os testes de VDRL e RPR. Resultados de exame FTA-ABS falso-positivos ocorrem mais frequentemente em pacientes com anticorpos. Um paciente que apresenta um exame treponêmico reativo normalmente apresentará um exame reativo durante toda a vida, independentemente do tratamento ou atividade da doença (15% a 25% dos doentes tratados durante o estágio primário pode voltar a ser sorologicamente não reativo após 2 a 3 anos). Os títulos de anticorpos treponêmicos apresentam baixa correlação com a atividade da doença e não devem ser usados para avaliar a resposta ao tratamento.

EXAMES PARA NEUROSSÍFILIS

A neurossífilis é caracterizada por uma contagem de leucócitos do líquido cerebroespinal (LCE) de mais de 20/mm³ ou LCE-VDRL reativo. Considere o teste para neurossífilis se a titulação sérica do RPR for de 1:32 ou superior. Os fatores de risco para neurossífilis são titulação sérica de RPR de 1:32 ou superior, infecção pelo HIV, contagem de células CD4 de 350/mm³ ou menos e (entre os pacientes HIV) doença ocular. *PMID: 14745693*

PACIENTES COM VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Alguns pacientes infectados pelo HIV podem ter resultados atípicos do exame sorológico (isto é, titulações incomumente elevadas, inabitualmente baixas ou flutuantes). Para esses pacientes, quando os testes sorológicos e síndromes clínicas sugestivos de sífilis recente não correspondem um com o outro, deve-se considerar a utilização de outros exames (p. ex., biopsia e microscopia direta). No entanto, para a maioria dos pacientes infectados pelo HIV, os testes sorológicos são precisos e confiáveis para o diagnóstico da sífilis e para acompanhar a resposta ao tratamento.

Tratamento da sífilis

Os pacientes tratados para sífilis devem ter uma determinação de RPR basal. O melhor indicador do sucesso da terapia é uma redução da titulação de RPR.

O fármaco de escolha no tratamento da sífilis é a penicilina G benzatina (Quadro 10-1 e Tabela 10-3). As últimas recomendações para o tratamento podem ser encontradas em www.cdc.gov. Utilize esse site para pesquisar sobre Diretrizes de Tratamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis.

REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER

Uma resposta alérgica complexa a antígenos liberados a partir de micro-organismos mortos pode complicar o tratamento da sífilis. Uma reação febril aguda transitória com cefaleia e mialgia pode se desenvolver em um período de 24 horas de terapia. É mais prevalente com o tratamento da sífilis recente.

TRATAMENTO DO PACIENTE COM UMA HISTÓRIA DE ALERGIA À PENICILINA

Nenhuma alternativa comprovada à penicilina está disponível para tratamento da neurossífilis, sífilis congênita ou sífilis em mulheres grávidas. A penicilina também é recomendada para uso, sempre que possível, no tratamento de pacientes infectados pelo HIV. Apenas cerca de 10% das pessoas que relatam história de reações alérgicas graves à penicilina ainda são alérgicas. O teste cutâneo com os determinantes maiores e menores pode identificar com segurança as pessoas com alto risco de reação à penicilina. Aqueles com resultados positivos devem ser dessensibilizados. O protocolo de dessensibilização pode ser encontrado em www.cdc.gov. Utilize este site para pesquisar sobre as Diretrizes de Tratamento das Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Avaliação da sífilis pós-tratamento

RESPOSTA SOROLÓGICA AO TRATAMENTO

Quanto menor o título sorológico antes do tratamento, mais rápido o resultado do exame de sangue voltará ao normal. Os pacientes com seu primeiro ataque de sífilis primária terão um resultado de RPR não reativo dentro de 1 ano. Os pacientes com sífilis secundária terão um resultado de exame de RPR não reativo no período de 2 anos (Figs. 10-23 e 10-24). Os pacientes com sífilis latente recente de menos de 1 ano de duração terão resultados sorológicos negativos dentro de 4 anos.

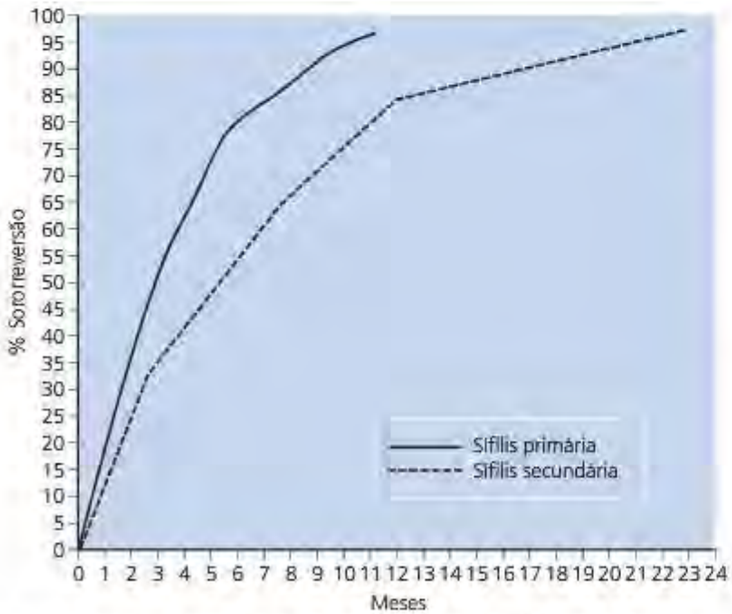


Figura 10-23 Velocidade de sororreversão de 500 pacientes com sífilis primária e 522 pacientes com sífilis secundária: 1977-1981.

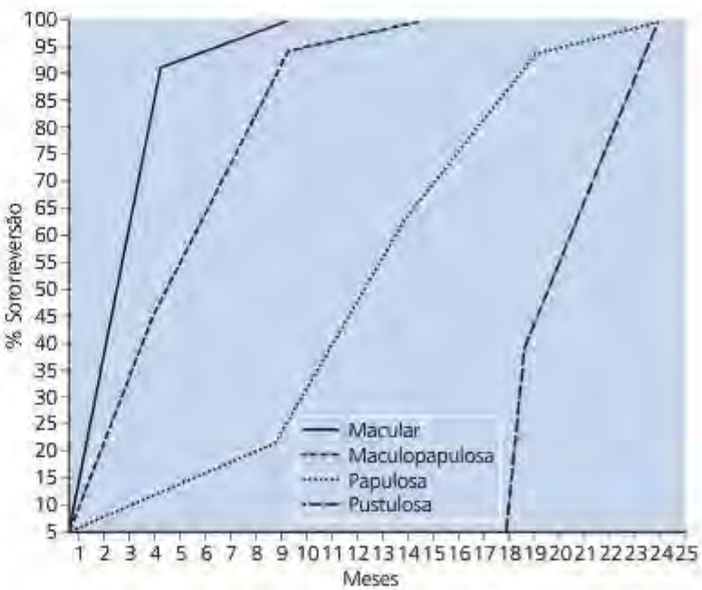


Figura 10-24 Velocidade de sororreversão de 522 pacientes com sífilis secundária por tipo de lesão: 1977-1981.

Tabela 10-13 Uso de Testes Sorológicos não Treponêmicos em Acompanhamento após Tratamento de Sífilis

Estágio	Intervalo de acompanhamento
Sífilis recente (< 1 ano)	3, 6, 12 meses após tratamento
Sífilis tardia (> 1 ano)	2 anos após tratamento
Neurossífilis	Níveis sanguíneos e no LCE a cada 6 meses por 3 anos após o tratamento
Repetição do tratamento	Nível do LCE

Os pacientes com um primeiro ataque de sífilis latente precoce de 1 a 4 anos de duração, tratados com os esquemas do Quadro 10-1, terão um achado de RPR não reativo em 5 anos. Dos pacientes com sífilis latente tardia, 45% terão os resultados dos testes sorológicos negativos em 5 anos e o restante terá reações rápidas de reagina. O exame do LCE não é realizado a menos que o paciente tenha sinais e sintomas neurológicos ou psiquiátricos.

A reatividade persistente da RPR de baixa titulação pode ocorrer em 5% dos pacientes tratados com sucesso. O teste de FTA-ABS indica exposição atual ou pregressa e não está relacionado com a atividade da doença.

SÍFILIS LATENTE TARDIA

Em um estudo, 44% dos pacientes com sífilis latente tardia tiveram resultados sorológicos negativos dentro de 5 anos e 56% tiveram resultados persistentemente positivos de teste de reagina.

Os critérios de eficácia de tratamento de pacientes com sífilis latente tardia são reversão do exame de sangue de reagina para sífilis de reativo para não reativo, um decréscimo de quatro vezes ou mais no título da reagina, ou um título fixo, sem mudança significativa durante o período de observação.

FREQUÊNCIA DOS EXAMES SOROLÓGICOS DE ACOMPANHAMENTO

Todos os pacientes tratados para sífilis devem ser acompanhados para avaliar a eficácia do tratamento inicial. Exames não treponêmicos quantitativos (VDRL ou RPR) são obtidos aos 3, 6 e 12 meses. Se os títulos de anticorpos não diminuírem quatro vezes em um período de 6 meses para os pacientes com sífilis primária ou secundária, deve-se considerar falência de tratamento ou reinfecção, e deve-se iniciar avaliação para possível infecção por HIV. Os pacientes com sífilis secundária devem ser observados para possível recidiva ou reinfecção, com acompanhamento mensal no primeiro ano e consultas trimestrais no segundo ano (Tabela 10-13). A repetição do tratamento deve ser considerada para qualquer paciente que tenha sofrido aumento de quatro vezes no título ou quando um título inicial alto não apresenta um decréscimo de quatro vezes dentro de 1 ano.

REINFECÇÃO NA SÍFILIS PRIMÁRIA, SECUNDÁRIA E LATENTE

Os títulos de anticorpos de reagina são maiores do que aqueles durante a primeira infecção, e as respostas sorológicas ao tratamento são mais lentas, levando quase o dobro do tempo para se tornar não reativa em comparação com o tempo esperado após o tratamento de um primeiro episódio de sífilis (Fig. 10-25).



Figura 10-25 Sífilis secundária com lesão papuloescamosa clássica nas plantas dos pés que podem ser confundidas com psoríase.

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS RARAS

Linfogranuloma venéreo

O linfogranuloma venéreo (LGV) é principalmente uma doença do tecido linfático que se espalha para os tecidos circundantes. O LGV é endêmico na África, Índia, Sudeste Asiático e partes da América Central e do Sul. Ocorre esporadicamente na América do Norte, Europa e Austrália. Recentemente, surgiram casos em homens que praticam sexo com outros homens, na Holanda, em outras cidades na Europa Ocidental e nos Estados Unidos. Estes casos apresentaram-se com proctite grave sem linfadenopatia inguinal e predomínio do sorotipo L2. *PMID: 15472852* É mais comum em homens (15 a 40 anos). Portadores assintomáticos do sexo feminino são, provavelmente, a fonte primária de infecção. Os homens apresentam úlceras ou linfadenopatia inguinal e/ou femoral sensível que geralmente é unilateral. Mulheres e homens homossexuais podem ter proctocolite ou envolvimento inflamatório dos tecidos linfáticos perirretais ou perianais que podem resultar em fístulas e estenoses. O LGV é causado pela bactéria intracelular obrigatória *Chlamydia trachomatis* (sorotipos L1, L2 e L3). Estes subtipos infectam macrófagos. Os sorotipos de *C. trachomatis* que causam uretrite e cervicite infectam as células escamocolunares e a infecção é limitada às mucosas. O diagnóstico geralmente é feito sorologicamente e pela exclusão de outras causas de linfadenopatia inguinal ou úlceras genitais.

LESÕES PRIMÁRIAS

Após um período de incubação de 5 a 21 dias, uma pápula pequena, indolor ou uma vesícula viral (herpetiforme) ocorre no pênis, fúrcula, parede vaginal posterior ou colo do útero (Fig. 10-26). A lesão evolui rapidamente para uma erosão pequena e indolor que melhora sem formação de cicatrizes em uma semana. A lesão, na maioria dos casos, é inócua, e a maioria dos pacientes não se lembrará dela. A lesão primária raramente é observada em mulheres. Pode haver presença de secreção mucopurulenta que afeta a uretra nos homens e o colo do útero em mulheres.

ESTÁGIO INGUINAL

Os macrófagos infectados drenam para os linfonodos regionais. Linfadenopatia inguinal unilateral ou por vezes bilateral, acompanhada de cefaleia, febre e polimialgia e artralgia migratórias, surge a partir de 1 a 6 semanas após a cicatrização da lesão primária (Fig. 10-27). Nas mulheres, os nódulos pélvicos profundos também podem estar envolvidos. Em pouco tempo, os linfonodos tornam-se sensíveis e flutuantes e são chamados de bubões, quando ulceram e secretam material purulento. Os bubões que drenam podem persistir por meses. A inflamação se espalha para os nodos adjacentes e produz um emaranhado. Os abscessos rompem-se, e os tratos sinusais subsequente eventualmente formam cicatrizes. Os bubões são comuns nos homens, mas ocorrem em apenas um terço das mulheres infectadas. O alargamento dos linfonodos inguinais acima e os nodos femorais abaixo do



Figura 10-26 Linfogranuloma venéreo. Lesão primária é constituída por erosão, pequena, indolor, que cicatriza em um curto período de tempo sem deixar cicatrizes.

ligamento de Poupart criam o "sinal da canaleta" em cerca de um quinto dos pacientes, o que é considerado patognomônico para LGV (Fig. 10-27). A linfadenopatia inguinal ocorre em apenas 20% a 30% das mulheres. Elas têm envolvimento primário do reto, vagina, colo do útero ou uretra posterior, que drenam para os nodos ilíacos profundos ou perirretais. Isto produz dor abdominal inferior ou dor lombar.

A proctite é a manifestação mais comum quando o reto é o local da inoculação primária, tanto em homens como em mulheres. Febre e mal-estar são comuns. As causas infecciosas mais comuns de proctite em homens que praticam sexo com outros homens são gonorreia, herpes simples, clamídia e sífilis. *PMID: 14699467* Os pacientes podem apresentar proctite hemorrágica e ser erroneamente diagnosticados com doença inflamatória intestinal.

SÍNDROME GENITOANORRETAL

Este estágio tardio ocorre mais frequentemente em mulheres que eram previamente assintomáticas. Proctocolite ou o envolvimento inflamatório de tecidos linfáticos perirretais ou perianais podem levar a abscessos perirretais, fístulas, estreitamentos e estenoses do reto e ulceração dos lábios, mucosa retal e vagina. Edema crônico (elefantíase) dos órgãos genitais femininos externos é uma manifestação tardia de obstrução linfática. Aumento, espessamento e fibrose dos lábios são chamados de estiomene. Edema peniano e/ou escrotal e distorção macroscópica do pênis são chamados de "pênis em saxofone".

DIAGNÓSTICO

O organismo é de difícil cultivo. O diagnóstico depende principalmente de exames sorológicos e testes de amplificação de ácido nucleico.

EXAMES PARA *CHLAMYDIA*. Exame de anticorpo por microimunofluorescência (MIF) pode ser realizado com soro do estágio agudo e convalescente. As amostras são obtidas em um tubo de tampa vermelha ou um tubo para soro com gel e são refrigeradas. As amostras convalescentes devem ser retiradas 2 a 3 semanas após o início. O teste de ácido nucleico é sensível e conveniente. A cultura é cara e a sensibilidade é baixa. Os micro-organismos são recuperados aproximadamente 30% do tempo na fase secundária da doença, provavelmente porque a resposta inflamatória reduz a carga do micro-organismo.

TRATAMENTO

Na ausência de testes específicos de diagnóstico de LGV, os pacientes com uma síndrome clínica compatível com LGV, incluindo proctocolite ou doença de úlcera genital com linfadenopatia, devem ser tratados para LGV como descrito aqui.

ESQUEMA MEDICAMENTOSO. O esquema medicamentoso de escolha é doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 21 dias. Ver Quadro 10-1 e Tabela 10-4 para informações completas sobre prescrição. Pessoas que tiveram contato sexual com um paciente que tem LGV em um período de 60 dias antes do início dos sintomas do paciente devem ser examinadas, submetidas a exames para infecção uretral ou cervical por clamídia e tratadas com um esquema padrão para clamídia (azitromicina 1 g por via oral por dia ou doxiciclina 100 mg por via oral duas vezes ao dia durante 7 dias).

TRATAMENTO DA LESÃO. Os linfonodos flutuantes devem ser aspirados, como necessário, através da pele saudável, adjacente, normal. A incisão e a drenagem ou excisão dos nodos atrasam a cicatrização e são contraindicadas. Sequelas tardias, como estreitamento ou fístula, podem exigir intervenção cirúrgica.



Figura 10-27 Linfogranuloma venéreo. Linfadenopatia inguinal bilateral que apresenta exsudato de material purulento (bubões). Aumento dos linfonodos inguinais acima e nodos femorais abaixo do ligamento de Poupart criam o "sinal da canaleta".

Cancroide

O cancroide (cancro mole) é comum e endêmico em muitas partes do mundo. Ele ocorre em surtos dispersos em algumas áreas dos Estados Unidos (Nova Iorque, Califórnia, Texas e Carolina do Sul). É comum na África, bacia do Caribe e Sudoeste Asiático. A incidência global geral pode superar a de sífilis. No Quênia, Gâmbia e Zimbábue, o cancroide é considerado a causa mais comum de ulceração genital. O cancroide é um cofator para a transmissão do HIV. Dez por cento das pessoas que têm cancroide que foi adquirido nos Estados Unidos estão infectadas com *T. pallidum* ou vírus herpes simples. Esse percentual é maior em pessoas que adquiriram cancroide fora dos Estados Unidos.

BACTÉRIAS

O cancroide é causado por bastonetes Gram-negativos de *H. ducreyi*. A relação homem/mulher é de aproximadamente 10:1. O cancroide acomete predominantemente homens heterossexuais, e vários casos são originários de prostitutas, que são muitas vezes portadoras assintomáticas.



Figura 10-28 Cancroide (cancro mole). Várias úlceras pequenas, dolorosas em geral, estão presentes. A base é purulenta, em contraste com o cancro da sífilis.



Figura 10-29 Cancro mole com bordas irregulares.



Figura 10-30 Cancroide (cancro mole). Úlceras grandes dolorosas com base "suja" purulenta.

ESTADO PRIMÁRIO

Após um período de incubação de 3 a 5 dias, surge uma pápula eritematosa dolorosa no local de contato e rapidamente torna-se pustulosa e rompe-se formando uma úlcera de forma irregular, áspera, com um halo eritematoso (Figs. 10-28, 10-29 e 10-30). A úlcera é profunda, não superficial como herpes, sangra facilmente e dissemina-se lateralmente, escavando sob a pele e conferindo à lesão uma margem indefinida e uma base coberta por exsudato amarelo-cinza. As úlceras são altamente contagiosas, e múltiplas lesões aparecem nos órgãos genitais em decorrência de autoinoculação. Ao contrário da sífilis, as úlceras podem ser muito dolorosas. Os casos não tratados podem desaparecer espontaneamente ou, mais frequentemente, progredir causando ulceração profunda, fimose grave e cicatrizes. Os sintomas sistêmicos, incluindo anorexia, mal-estar e febre baixa, estão ocasionalmente presentes. As mulheres podem ter múltiplas úlceras dolorosas nos grandes e pequenos lábios e fúrcula e, menos frequentemente, nas paredes da vagina e do colo uterino. A autoinoculação resulta em lesões nas coxas, nádegas e região anal. As mulheres portadoras podem não ter lesões detectáveis, podendo não apresentar sintomas.

LINFADENOPATIA

Há desenvolvimento de linfadenopatia inguinal unilateral ou bilateral em aproximadamente 50% dos pacientes não tratados, começando mais ou menos uma semana após o surgimento da lesão inicial. Os nódulos, então, desaparecem espontaneamente ou supuram e rompem-se.

DIAGNÓSTICO

A combinação de uma úlcera dolorosa (sífilis não é dolorosa) com adenopatia inguinal sensível é sugestiva de cancroide e, quando acompanhada por adenopatia inguinal supurativa, é quase patognomônica.

Um provável diagnóstico é feito quando os seguintes critérios forem atendidos:

- Uma ou mais úlceras genitais dolorosas estão presentes.
- Não há evidência de infecção pelo *T. pallidum* em exame de campo escuro do exsudato da úlcera, ou por exame sorológico para sífilis, realizado pelo menos 7 dias após o aparecimento de úlceras.
- A apresentação clínica, o surgimento das úlceras genitais e, se presente, a linfadenopatia regional são típicos de cancroide.
- Um resultado de teste para o vírus do herpes simples realizado no exsudato da úlcera é negativo. Os pacientes devem ser testados para HIV e testados 3 meses mais tarde para sífilis e HIV, caso os resultados iniciais sejam negativos.

CULTURA

H. ducreyi é um organismo de difícil cultivo e frequentemente são necessários vários dias até que os resultados estejam disponíveis. Deve-se usar um meio especial, e ele pode não estar imediatamente disponível. Portanto, os médicos geralmente devem tratar empiricamente na primeira consulta, mesmo se houver instalações para cultura disponíveis.

Um *swab* estéril ou alça de plástico é usado para coletar a amostra da base das úlceras. O aumento da sobrevida de *H. ducreyi* de menos de 24 horas a até 4 dias foi observado quando as amostras foram mantidas a 4°C em meio de Stuart, Amies e de tioglicolato com hemina.

COLORAÇÃO DE GRAM

H. ducreyi possui propriedades de aglutinação que são responsáveis pelo acúmulo de organismos quando as colônias estão dispersas em solução salina. A aglutinação pode ser responsável pelo padrão em "cardume" observado na coloração de Gram. O material da úlcera corado com Gram não deve ser analisado como um meio para diagnosticar o cancroide, devido à falta de sensibilidade e especificidade deste teste. Esfregaços retirados das áreas de superfície são de pouca utilidade. O material é obtido retirando-se a superfície plana de um palito de dentes sob a borda solapada da úlcera. Os restos celulares são então transformados em esfregaço em uma lâmina de vidro. O exsudato é obtido a partir da base de uma úlcera nova em um cotonete. O cotonete é girado em uma direção sobre a lâmina para preservar o arranjo característico dos micro-organismos. A lâmina é suavemente fixada com calor e corada com coloração de Gram. Os cocobacilos Gram-negativos ocorrem em cadeias paralelas (arranjo em cardume). Este recurso é raramente observado e outros bacilos Gram-negativos no esfregaço podem resultar em um diagnóstico falso-positivo. As bactérias podem ser intracelulares. *H. ducreyi* também pode ser demonstrado com colorações de Wright, Giemsa ou Unna-Pappenheim.

As úlceras genitais de herpes simples podem imitar o cancroide. Uma cultura de herpes e de esfregaço de Tzanck para procurar células gigantes multinucleadas induzidas por vírus ajuda a estabelecer o diagnóstico. A histologia do cancroide é específica, mas o procedimento de biopsia é tão doloroso que outros meios de confirmação do diagnóstico devem ser usados em primeiro lugar.

TRATAMENTO

Pacientes que não estão infectados com o HIV são tratados com uma dose de azitromicina (1 g por via oral) ou ceftriaxona (250 mg IM). Ciprofloxacina (500 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 3 dias) é uma alternativa. Eritromicina (500 mg, quatro vezes ao dia, durante 7 dias) é usada quando o custo é um problema. Pacientes infectados pelo HIV e indivíduos não circuncidados têm um maior risco de fracasso do tratamento e devem ser monitorados. Esquemas de doses múltiplas com a azitromicina ou ciprofloxacina têm sido bem-sucedidos. Ver Quadro 10-1 e Tabela 10-3 para informações completas sobre prescrição.

Foram descritos casos de homens e mulheres como portadores assintomáticos de *H. ducreyi*; portanto, o rastreamento agressivo e o tratamento de parceiros sexuais, independentemente de terem ou não sintomas, são essenciais para o controle. Faça exame dos pacientes para detecção de infecção pelo HIV e sífilis. A infecção por HIV diminui as taxas de cicatrização de úlceras de cancroide, apesar de antibioticoterapia adequada.

Bubões flutuantes devem ser aspirados para alívio dos sintomas e para evitar a ruptura espontânea. A incisão e drenagem de bubões flutuantes, com posterior acondicionamento da ferida,

evitam a necessidade de reaspirações frequentes dos bubões. Linfoadenopatia supurativa pode responder a esquemas antibióticos adequados. A intervenção cirúrgica para bubões pode, em alguns casos, ser adiada e usada apenas para aqueles recalcitrantes à antibioticoterapia.

Granuloma inguinal (donovanose)

O granuloma inguinal é uma causa predominantemente tropical da úlcera genital, que ocorre principalmente em pequenos focos endêmicos em todos os continentes, exceto a Europa. Ele é endêmico na Papua, Nova Guiné, Sudeste da Índia, Caribe e áreas adjacentes da América do Sul, Durban, África do Sul, e entre os aborígines na Austrália. É uma doença ulcerativa crônica, superficial das áreas genital, inguinal e perianal. O granuloma inguinal é moderadamente contagioso. A taxa de infecção entre os parceiros conjugais varia de 0,4% a 52%. É causada por *Calymmatobacterium granulomatis*, um bacilo encapsulado, intracelular obrigatório, facultativo, Gram-negativo.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O período de incubação é desconhecido, mas suspeita-se de que seja de 14 a 50 dias. A doença começa com uma ou múltiplas pápulas, nódulos ou úlceras nos órgãos genitais e depois evolui para uma úlcera indolor, ampla, superficial, com uma margem distinta, elevada, irregular e friável e uma base semelhante a tecido de granulação, "vermelho cor de carne" elevada acima da superfície da pele (Fig. 10-31). A ulceração espalha-se de maneira contígua, causando mutilações progressivas e destruição do tecido local. A autoinoculação produz lesões na pele adjacente, chamadas de lesões de contato (*"kissing lesions"*). A doença progride para as pregas genitocrurais e inguinais em homens e as regiões perineal e perianal no sexo feminino. Ela permanece restrita a áreas de epitélio úmido, estratificado, poupando o epitélio colunar da área retal. As úlceras sangram ao toque e normalmente não são associadas à linfadenopatia inguinal, como com LGV e cancroide. As mulheres apresentam ulceração genital (88,5%) e sangramento do trato genital (19,7%). A vulva é o local anatômico mais frequentemente envolvido em mulheres. O granuloma inguinal do colo do útero apresenta-se como um crescimento proliferativo e pode imitar o carcinoma. Pode ocorrer disseminação sistêmica. A maioria dos parceiros sexuais de pacientes infectados não apresenta evidência de infecção com donovanose. O atraso no tratamento resulta em destruição local e morbidade significativa. Pode haver formação de fístulas e abscessos perianais extensos e múltiplos. O granuloma inguinal não produz sintomas constitucionais. Os sintomas sistêmicos sugerem disseminação hematogênica, que pode causar doenças em locais distantes e morte. Locais extragenitais tornam-se infectados por autoinoculação (particularmente na cavidade oral) ou extensão para órgãos subjacentes, como ossos, intestinos ou bexiga.

A obstrução linfática causa edema genital. Cicatrizes e mutilações da região anogenital podem exigir correção cirúrgica.



Figura 10-31 Granuloma inguinal. Úlcera indolor, larga, superficial com textura em vermelho cor de carne, é elevada acima da superfície da pele.

DIAGNÓSTICO

A cultura é muito difícil em meios de cultura artificiais. O método mais confiável de diagnóstico envolve visualização direta dos corpos de inclusão intracitoplasmáticos de coloração bipolar, chamados de corpúsculos de Donovan. Estes corpos que surgem em "alfinete fechado" podem ser observados dentro de histiócitos de esfregaços de tecido de granulação ou amostras de biopsia de tecido. O diagnóstico pode ser confirmado em uma hora com a seguinte técnica: a lesão é lavada com soro fisiológico. Aplica-se pomada de EMLA, que é retirada em 10 minutos, reaplicada e novamente retirada 10 minutos depois. Duas porções são retiradas o mais profundamente possível da lesão a partir da borda, que avança da ulceração, com uma cureta ou colher calázio. A primeira é colocada em formol para estudo histopatológico. A segunda é friccionada entre duas lâminas de vidro para garantir uma disseminação uniforme de células a partir do material. Faça preparações de tecido imediatamente enquanto o tecido está úmido. A dissecção resulta em ruptura dos histiócitos envolvidos. Os corpúsculos de Donovan são mais facilmente reconhecidos em esfregaços do que em cortes de tecido para biopsia. As lâminas são levadas ao laboratório, imediatamente secas ao ar e fixadas em álcool metílico por 5 minutos, seguido de coloração com Giemsa a 20% por 10 minutos. O excesso de corante é lavado com água. A coloração de Wright ou Leishman também é adequada. Após seco, o exame microscópico em lentes objetivas em imersão em óleo com aumento de 100× revela bacilos de coloração bipolar em vacúolos no citoplasma de histiócitos grandes. Os organismos intracelulares são chamados de corpúsculos de Donovan e têm uma cápsula proeminente clara quando maduros. Se as lâminas não puderem ser imediatamente levadas para o laboratório, elas devem ser secas ao ar e fixadas com um fixador de aerossol, como aquele usado para testes de Papanicolau. A técnica de Rapi-Diff é adequada para uso no diagnóstico de granuloma inguinal (donovanose) em clínicas bastante procuradas que tratam de doenças sexualmente transmissíveis.

Para o estudo histopatológico, as colorações de prata de Warthin-Starry demonstram o bacilo encapsulado dentro de histiócitos.

TRATAMENTO

O esquema recomendado é de doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes por dia, durante pelo menos 3 semanas, e até que todas as lesões tenham cicatrizado completamente.

Ver Quadro 10-1 e Tabela 10-4 para informações completas sobre prescrição. O tratamento deve ser mantido por pelo menos 3 semanas e até que todas as lesões tenham cicatrizado completamente.

DOENÇAS CARACTERIZADAS POR URETRITE E CERVICITE

A uretrite é caracterizada por fluxo uretral de material mucopurulento ou purulento e, por vezes, disúria ou prurido uretral (Quadro 10-2). As infecções assintomáticas são comuns. *N. gonorrhoea* e *C. trachomatis* são os patógenos principais. As colorações de Gram podem fornecer um diagnóstico imediato de gonorreia. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos possibilitam a detecção de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em todas as amostras. Estes testes são mais sensíveis que a cultura para *C. trachomatis* e são o método preferido para a detecção destes organismos.

A presença de uretrite não gonocócica é demonstrada pela ausência de diplococos intracelulares Gram-negativos, um resultado negativo da cultura gonocócica e a detecção de células inflamatórias (pelo menos cinco leucócitos polimorfonucleares) no esfregaço uretral ou no sedimento urinário para cada paciente com sintomas clínicos de inflamação da uretra.

Quadro 10-2 **Sinais de Uretrite**

1. Secreção mucopurulenta ou purulenta.
2. Coloração de Gram de secreções uretrais demonstrando mais de cinco leucócitos por campo de imersão em óleo. A coloração de Gram é o teste rápido de diagnóstico preferido para avaliar a uretrite.
3. O teste positivo de esterase de leucócitos na primeira urina da manhã ou exame microscópico da primeira urina da manhã demonstrando mais de 10 leucócitos por campo de grande aumento.

Gonorreia

A gonorreia é a segunda doença infecciosa notificável mais comum nos Estados Unidos (a mais comum é a clamídia). Um total de 358.366 casos de gonorreia nos Estados Unidos foi relatado ao CDC em 2006, uma incidência de 120,9 casos por 100.000. Negros e adolescentes são responsáveis pela maioria dos casos. *N. gonorrhoeae* só pode sobreviver em um ambiente úmido próximo da temperatura corporal. É transmitido apenas pelo contato sexual (genital, genital-oral ou genital-retal) com uma pessoa infectada. Não é transmitido através de assentos sanitários ou similares. Ele geralmente infecta as membranas mucosas superficiais e inicialmente produz secreção e disúria. A uretrite purulenta com ardência no sexo masculino e a endocervicite assintomática nas mulheres são as formas mais comuns da doença, mas a gonorreia também é encontrada em outros locais.

A gonorreia pode entrar na corrente sanguínea a partir da fonte primária de infecção e causar uma infecção gonocócica disseminada (síndrome da artrite-dermatite), que consiste em febre e calafrios, lesões de pele e envolvimento articular.

Do ponto de vista epidemiológico, a doença está ficando mais difícil de controlar, devido ao número crescente de portadores assintomáticos do sexo masculino. Acredita-se que os "transmissores núcleos" ou pessoas com infecções repetidas sejam responsáveis pela transmissão da maioria das infecções em áreas urbanas. Todas as formas da doença anteriormente respondiam à penicilina, mas têm surgido cepas resistentes.

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae é um coco Gram-negativo que infecta o epitélio colunar. A resposta neutrofílica cria um exsudado purulento e esfregaços corados mostram um grande número de gonococos fagocitados em pares (diplococos) dentro de leucócitos polimorfonucleares. Os testes de amplificação do ácido nucleico fornecem um diagnóstico rápido e preciso.

N. gonorrhoeae é um micro-organismo frágil que sobrevive apenas em seres humanos e morre rapidamente, caso todas as suas exigências não sejam atendidas. O micro-organismo somente consegue sobreviver no sangue e nas superfícies mucosas, incluindo a uretra, endocérvice, reto, faringe, conjuntiva e trato vaginal pré-puberal. Ele não sobrevive no epitélio estratificado da pele e trato vaginal pós-puberal. As bactérias têm de ser mantidas úmidas com líquidos corporais isotônicos e morrerão se não forem mantidas à temperatura do corpo. É necessário um meio ligeiramente alcalino, tal como aquele encontrado no endocérvice e na vagina durante as fases pré-menstrual imediata e menstrual. Os anticorpos produzidos durante a doença oferecem pouca proteção para ataques futuros. Um teste de anticorpos fluorescentes identifica o micro-organismo em amostras de tecido como na pele na infecção gonocócica disseminada (síndrome de bacteriemia-artrite).

INFECÇÃO GENITAL EM HOMENS

O risco de infecção para o homem após uma única exposição a uma mulher infectada é estimado em 20% a 35%.

URETRITE. Depois de um período de incubação de 3 a 5 dias, a maioria dos homens infectados tem um súbito acesso de micção frequente com ardência e produção de fluxo uretral purulento, espesso, amarelado. Em alguns homens, os sintomas não se desenvolvem por 5 a 14 dias. Eles, então, queixam-se apenas de disúria leve com uma secreção uretral mucoide como observado em uretrite não gonocócica. Cinco por cento a 50% dos homens infectados nunca apresentam sintomas e tornam-se portadores crônicos durante meses, agindo, assim, como mulheres sem sintomas, como os principais contribuintes para a epidemia de gonorreia em curso. A infecção pode disseminar para a próstata, vesículas seminais e epidídimo, mas, atualmente, estas complicações são incomuns, porque a maioria dos homens com sintomas é tratado.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico pode ser confirmado sem cultura em homens com história típica de uretrite aguda por achado no exsudato uretral que contém diplococos intracelulares Gram-negativos dentro de leucócitos polimorfonucleares. Os testes de amplificação de ácido nucleico (Gen-Probe®, LCx Uriprobe®) têm alta sensibilidade e especificidade e também fazem teste para *C. trachomatis*. Os *kits* especiais de transporte fornecidos pelo laboratório são utilizados para a amostragem da uretra e da endocérvice. Estes testes também são realizados na urina. A cultura pode ser usada para problemas de diagnóstico.

INFECÇÃO GENITAL NAS MULHERES

A maioria dos casos ocorre entre os 15 e 19 anos. O risco de infecção para a mulher após uma única exposição a um homem infectado é estimado em 50% a 90%. A gonorreia genital feminina tem sido tradicionalmente descrita como uma doença assintomática, mas os sintomas de uretrite e endocervicite podem ser desencadeados de 40% a 60% das mulheres. Enquanto a uretra e o reto são frequentemente envolvidos, o local da infecção é tipicamente a endocérvice.

CERVICITE. Infecção endocervical pode surgir como um corrimento vaginal inespecífico, de coloração amarelo-pálido, mas em muitos casos isso não é detectado ou é aceito como sendo uma variação normal. O colo do útero pode parecer normal, ou pode apresentar alterações inflamatórias acentuadas com erosões cervicais e pus que exsuda do orifício. As glândulas de Skene (glândulas parauretrais), que se encontram em um ou outro lado do meato urinário, exsudam pus, se infectadas.

URETRITE. A uretrite começa com a frequência e disúria depois de um período de incubação de 3 a 5 dias. Estes sintomas são de intensidade variável. O pus pode ser observado exsudando do meato urinário externo vermelho ou após a uretra ser "ordenhada" com um dedo na vagina.

DUCTOS DE BARTHOLIN. Os ductos de Bartholin, que se abrem nas superfícies internas dos pequenos lábios, na junção dos seus terços médio e posterior, perto da abertura vaginal, podem, se infectados, apresentar uma gota de pus no orifício da glândula. Após a oclusão do ducto infectado, o paciente queixa-se de edema e desconforto ao andar ou sentar. Uma glândula de Bartholin edemaciada, dolorosa, pode ser palpada como uma massa edemaciada profunda na metade posterior dos grandes lábios.

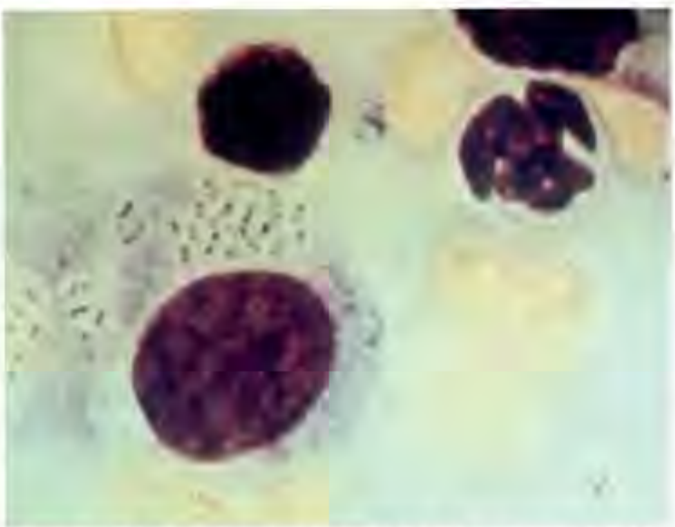


Figura 10-32 Gonorreia. Coloração de Gram mostra diplococos Gram-negativos em células inflamatórias.

Quadro 10-3 **Critérios para Diagnóstico de Doença Inflamatória Pélvica (Centers for Disease Control and Prevention)**

Mínimos (todos presentes sem outra causa)

- Dor abdominal inferior
- Dor à palpação de anexos
- Dor à mobilização do colo uterino

Critérios adicionais que sustentam o diagnóstico de DIP incluem

- Temperatura oral > 38,3°C
- Corrimento anormal do colo uterino ou vagina
- Velocidade de hemossedimentação elevada
- Nível elevado de proteína C reativa
- Documentação laboratorial de infecção do colo uterino com *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*

Critérios definitivos para diagnóstico de DIP

- Evidências histopatológicas de endometrite na biopsia endometrial
- Anormalidades laparoscópicas consistentes com doença inflamatória pélvica
- Ultrassonografia transvaginal ou outras técnicas de imagem mostrando espessamento de tubos preenchidos com líquido, com ou sem líquido pélvico livre ou complexo tubo-ovariano
- Anormalidades laparoscópicas compatíveis com DIP

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico de uretrite aguda pode ser feito com um grau elevado de certeza se diplococos intracelulares Gram-negativos forem encontrados no exsudato purulento da uretra (Fig. 10-32). Espécies de *Neisseria* (p. ex., *N. catarrhalis* e *N. sicca*) habitam o trato genital feminino; assim o diagnóstico é considerado somente se diplococos Gram-negativos estiverem presentes dentro dos leucócitos polimorfonucleares.

Os testes de amplificação de ácido nucleico (Gen-Probe®, LCx Uriprobe®) são utilizados em amostras da uretra e da endocérvice. Estes testes também são realizados na urina. A cultura pode ser usada para problemas de diagnóstico. A cultura do canal anal precisa ser realizada somente se houver sintomas anais, uma história de exposição sexual retal ou o acompanhamento de gonorreia tratada em mulheres.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

A doença inflamatória pélvica (DIP), ou salpingite, é a infecção do útero, tubas uterinas e estruturas pélvicas adjacentes. Os micro-organismos disseminam para essas estruturas a partir do colo do útero e vagina. Está presente em 10% a 20% das infecções gonocócicas nas mulheres. A maioria dos casos é causada por *C. trachomatis* e/ou *N. gonorrhoeae*. Micro-organismos que podem ser parte da flora vaginal normal (p. ex., anaeróbios, *G. vaginalis*, *H. influenzae*, bastonetes entéricos Gram-negativos, *Streptococcus agalactiae*) também podem causar DIP. Além disso, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* foram encontrados na DIP. Fatores de risco para infecção ascendente são: idade abaixo de 20 anos, DIP anterior, ducha vaginal e vaginose bacteriana. Os critérios diagnósticos estão listados no Quadro 10-3.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Os sintomas variam de um mínimo (p. ex., sensibilidade abdominal inferior) até dor intensa, acompanhada por sinais peritoneais. A doença inflamatória pélvica é uma causa importante de infertilidade. O sintoma mais comum é dor abdominal baixa, geralmente bilateral. A DIP gonocócica tem um início abrupto, com febre e irritação peritoneal. Os sintomas das doenças não gonocócicas são mais leves. Qualquer uma destas infecções pode ser assintomática. Os sintomas são mais propensos a começar durante a primeira metade do ciclo menstrual.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico é, em geral, feito clinicamente. Sensibilidade abdominal inferior e dor à manipulação do colo do útero são observadas na maioria dos casos. Febre, leucocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação, níveis elevados de proteína C reativa e corrimento vaginal também podem ocorrer.

A maioria das mulheres tem corrimento mucopurulento do colo uterino ou evidências de leucócitos na avaliação microscópica de uma preparação fisiológica do líquido vaginal. Se o exsudato do colo uterino parece normal e não são encontrados leucócitos na preparação úmida, o diagnóstico de DIP é improvável, e causas alternativas da dor devem ser investigadas.

Espécimes endocervicais devem ser examinados para detecção de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. A visualização direta com o laparoscópio de inflamação das tubas uterinas e outras estruturas pélvicas é o método mais preciso de diagnóstico, mas esse procedimento geralmente não é prático. A avaliação microbiológica completa deve ser realizada em amostras obtidas através da laparoscopia. O diagnóstico diferencial inclui apendicite aguda, endometriose pélvica, hematoma do corpo lúteo ou gravidez ectópica. As complicações em longo prazo (doenças recorrentes, dor crônica, gravidez ectópica, infertilidade) ocorrem a partir de lesão tubária e cicatrizes.

TRATAMENTO. O tratamento empírico da DIP deve ser iniciado em mulheres jovens sexualmente ativas e outras pessoas em risco para doenças sexualmente transmissíveis, se todos os mínimos critérios no Quadro 10-3 estiverem presentes e nenhuma outra causa da doença puder ser identificada. Os esquemas recomendados são encontrados no Quadro 10-1. Avalie os parceiros sexuais masculinos. As infecções clamidiais e gonocócicas nestes homens são muitas vezes assintomáticas.

GONORREIA RETAL

A gonorreia retal é adquirida por relações sexuais anais. Mulheres com gonorreia genital também podem adquirir gonorreia retal decorrente de contaminação da mucosa anorretal por corrimento vaginal infeccioso. Uma história de sexo anal é o indício mais importante para o diagnóstico, porque os sinais e sintomas da gonorreia retal são, na maioria dos casos, inespecíficos.

O exame anoscópico de homens que fazem sexo com homens (HSH) revela exsudato generalizado em 54% dos pacientes com cultura positiva e 37% dos pacientes com cultura negativa. Muitos pacientes apresentam mucosa retal de aparência normal. Estes dados enfatizam o que geralmente é observado – que a especificidade dos sinais e sintomas mais comuns da gonorreia retal é baixa. Alguns pacientes relatam dor durante a defecação, sangue nas fezes, pus em roupas íntimas ou desconforto intenso ao caminhar.

DIAGNÓSTICO. A cultura anal deve ser considerada para os homossexuais do sexo masculino com sintomas e mulheres com sintomas que têm se envolvido em sexo retal. A proctite gonocócica não envolve segmentos do intestino além do reto. A área de infecção é de aproximadamente 2,5 cm no interior do canal anal na linha pectínea das criptas de Morgagni. Não é necessário anoscópio para a obtenção de material de cultura. Um cotonete com algodão estéril é inserido aproximadamente 2,5 cm no canal anal. (Se o cotonete for inadvertidamente empurrado para as fezes, outro cotonete deve ser usado para obter uma amostra.) O cotonete é movido de um lado para outro no canal anal para criptas da amostra; deixa-se por 10 a 30 segundos para possibilitar a absorção de organismos sobre o cotonete.

Os testes de biologia molecular (Gen-Probe®) são sensíveis e específicos para a detecção de gonorreia retal e da faringe. Se forem usados métodos diferentes de cultura para rastrear a infecção gonocócica, devem-se obter culturas de pacientes com resultados positivos, de maneira que a suscetibilidade dos antibióticos e a epidemiologia molecular da população gonocócica possa ser monitorada.

A coloração de Gram não é confiável devido à presença de inúmeras outras bactérias.

FARINGITE GONOCÓCICA

A faringite gonocócica é adquirida pela exposição peniano-oral e raramente pelo beijo. A possibilidade de infecção é aumentada quando o pênis é inserido profundamente na faringe posterior, tal como praticada pela maioria dos homens que fazem sexo com homens. A maioria dos casos é assintomática, sendo que o gonococo pode ser carregado durante meses na faringe sem ser detectado. Naqueles com sintomas, as queixas variam de dores de garganta brandas a faringite grave, com eritema difuso e exsudatos.

DIAGNÓSTICO. A cultura é mais produtiva se houver presença de exsudatos. *N. meningitidis* é um habitante normal da faringe; consequentemente, os testes de utilização de açúcar são necessários sobre as espécies de *Neisseria* isoladas da faringe para determinar com precisão se há presença de micro-organismos infecciosos.

A coloração de Gram é útil somente se exsudato estiver presente e deve, portanto, ser interpretada com cautela para evitar confusão com outras espécies de *Neisseria*. Os testes de biologia molecular (Gen-Probe®) são sensíveis e específicos para a gonorreia na faringe.

INFECÇÃO GONOCÓCICA DISSEMINADA (SÍNDROME ARTRITE-DERMATITE)

Infecção gonocócica (IGD) é a causa mais comum de artrite séptica aguda em adultos jovens sexualmente ativos. A tríade clínica clássica é a dermatite, tenosinovite e poliartrite migratória. Segue-se uma infecção da mucosa geniturinária, retal ou faríngea, que é assintomática na maioria dos pacientes. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer adulto jovem ou adolescente que apresenta erupção cutânea, edema articular e dor.

INCIDÊNCIA. A IGD desenvolve-se em aproximadamente 1% a 3% dos pacientes com infecções das mucosas e é mais comum em adultos jovens. É a forma mais comum de artrite infecciosa. A relação homem-mulher é 1:4.

DISSEMINAÇÃO. A disseminação geralmente se desenvolve dentro de 2 a 3 semanas após a infecção primária. A disseminação hematogênica tem mais probabilidade de ocorrer no prazo de 1 semana do início do período menstrual. As mulheres são mais comumente acometidas pela disseminação, presumivelmente pelo fato de elas terem infecção assintomática com mais frequência e permanecerem sem tratamento. A menstruação expõe os vasos sanguíneos da submucosa e aumentam o risco de disseminação. O risco de infecção sistêmica cresce durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

APRESENTAÇÃO INICIAL. As poliartralgias migratórias são os sintomas de apresentação mais comuns, ocorrendo em até 80% dos pacientes. Os sinais iniciais são tenossinovite (67%), dermatite (67%) e febre (63%). Menos de 30% têm sinais ou sintomas da gonorreia localizada, como uretrite ou faringite; no entanto, os resultados da cultura do colo do útero em mulheres com IGD são positivos em 80% a 90% dos casos, e os resultados de cultura uretral nos homens são positivos em 50% a 75% dos casos.

DOENÇA ARTICULAR. A maioria dos pacientes apresenta envolvimento de menos de três articulações. As articulações das extremidades superiores são mais comumente envolvidas, especialmente o punho. O joelho é a articulação da extremidade inferior mais acometida. A tenossinovite está presente em dois terços dos pacientes, ocorrendo nas mãos e nos dedos, embora os tendões em torno das articulações pequenas e grandes dos membros inferiores também possam ser acometidos.

DUAS APRESENTAÇÕES. Após uma infecção da mucosa geniturinária, retal ou da faringe, que é assintomática na maioria dos pacientes, a doença disseminada pode apresentar dois quadros clínicos. O estágio de bacteremia inicial, associado a febre (que raramente atinge 39°C), erupção cutânea e tenossinovite, é seguido pela localização da infecção dentro das articulações. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam quadro bacterêmico, e 40% apresentam artrite supurativa. As características da infecção gonocócica disseminada são comparadas com as não gonocócicas de artrite bacteriana na Tabela 10-14.

Tabela 10-14 Características Diferenciais de Infecção Gonocócica Disseminada e Artrite Bacteriana não Gonocócica

Infecção gonocócica disseminada	Artrite bacteriana não gonocócica
Geralmente em adultos jovens saudáveis	Frequentemente em pessoas muito jovens, idosas ou imunocomprometidas
Poliartralgia migratória inicial (comum)	Poliartralgia rara
Tenossinovite na maioria	Tenossinovite rara
Dermatite na maioria	Dermatite rara
> 50% poliartrite	> 85% monoartrite
Resultado de hemocultura positivo em < 10%	Resultado de hemocultura positivo em 50%
Resultado de cultura de líquido articular positivo em 25%	Resultado de cultura de líquido articular positivo em 85% a 95%

De Goldenberg DL, Reed JI: *New Engl J Med* 312:767, 1985. Reproduzido com permissão do *New England Journal of Medicine*.

SEPSE GONOCÓCICA



Há eritema e edema das articulações da mão esquerda. Uma única vesícula está presente na mão direita.



Lesão mais avançada do que a mostrada em A. A base tornou-se hemorrágica e necrótica.

Figura 10-33

SÍNDROME DE ARTRITE-DERMATITE. Calafrios (25%) e febre (mais de 50%) são acompanhados de dor, rubor e edema de três a seis das pequenas articulações sem derrame. Estas poliartrite e tenossinovite ocorrem nas mãos e punhos, com dor nos tendões do punho e dedos. Os dedos dos pés e tornozelos também podem ser acometidos. Estes pacientes apresentam maior probabilidade de ter resultados positivos na hemocultura e resultados negativos na cultura da articulação.

LESÕES CUTÂNEAS. A dermatite é observada em dois terços dos casos. Calafrios e febre terminam quando surge a erupção cutânea nas superfícies extensoras das mãos e superfícies dorsais dos tornozelos e dedos dos pés. As lesões podem desenvolver-se no tronco. Acredita-se que as lesões cutâneas sejam causadas por embolização de organismos para a pele com o desenvolvimento de microabscessos. O número total de lesões é geralmente inferior a dez. As lesões são observadas em vários estágios de desenvolvimento. Muitos casos têm apenas uma ou duas lesões. As lesões cutâneas começam como pápulas ou petéquias eritematosas indolores, não pruriginosas, minúsculas, que desaparecem ou evoluem para estágios vesiculares (Fig. 10-33, *A*) e pustulosos, desenvolvendo um centro necrosado acinzentado e depois hemorrágico (Fig. 10-33, *B*). A área central hemorrágica é o foco embólico do gonococo. Essas lesões cicatrizam em poucas semanas. Novas lesões podem surgir mesmo depois de a antibioticoterapia ser iniciada.

ARTRITE SÉPTICA LOCALIZADA. Geralmente uma ou duas grandes articulações são acometidas, mais frequentemente o joelho, seguido do tornozelo, punho e cotovelo. A articulação afetada é quente, dolorosa e edemaciada, e o movimento é restrito. Podem ocorrer alterações articulares permanentes. A contagem média de leucócitos no líquido sinovial é muitas vezes maior do que 50.000 células/mm^3. As articulações frequentemente são estéreis, possivelmente como resultado de mecanismos imunológicos. A dermatite geralmente é ausente.

Outras complicações menos comuns de disseminação incluem a endocardite, miocardite e meningite.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico é baseado no quadro clínico e confirmado pelo isolamento de gonococos do local primário da mucosa infectado, como a uretra, colo uterino, orofaringe e reto. Culturas das articulações, lesões cutâneas e do sangue são menos aptas para isolar a bactéria. Os testes de amplificação de ácido nucleico possibilitam a identificação de bactérias no líquido sinovial, mesmo quando o resultado da cultura é negativo.

Os achados laboratoriais mais frequentes são leucocitose branda (10.500 a 12.500 células/mm^3) e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS). Um resultado de cultura positivo confirma o diagnóstico e possibilita a determinação da suscetibilidade aos fármacos.

Cultura Obtenha amostras de cultura do sangue, líquido sinovial, lesões cutâneas, endocérvice, uretra, reto e faringe. *N. gonorrhoeae* é cultivado do líquido sinovial em aproximadamente 50% das articulações purulentas e 25% para 30% de todos pacientes com IGD. Mais de 80% das amostras de cultura obtidas a partir de locais primários da mucosa ou de um parceiro sexual mostram resultados positivos. Os resultados da hemocultura são positivos em 20% a 30% dos pacientes com IGD, e as amostras de cultura da pele detectam infecção em menos de 5% dos casos. Os resultados de hemocultura geralmente são positivos apenas durante os primeiros dias.

Coloração de Gram A coloração de Gram das lesões cutâneas é realizada no pus obtido por destelhamento da pústula. Esfregaços corados com coloração de Gram no sedimento concentrado de líquido sinovial centrifugado mostram resultados positivos em menos de 25% dos casos.

TRATAMENTO DE INFECÇÃO GONOCÓCICA

As recomendações de tratamento para a gonorreia são encontradas no Quadro 10-1, página 383-385.

Uretrite não gonocócica

A uretrite não gonocócica (UNG) e a cervicite são as doenças sexualmente transmissíveis mais comuns nos Estados Unidos. O diagnóstico, como o nome indica, costumava ser de exclusão; no entanto, testes de diagnóstico de rotina para identificar os vários micro-organismos infectantes estão atualmente disponíveis. O controle epidemiológico é difícil, porque muitos dos que estão infectados não apresentam sintomas. A maioria das mulheres com infecção por clamídia do colo do útero, a maioria dos homens que fazem sexo com homens com infecção por clamídia retal e até 30% dos homens heterossexuais com uretrite por clamídia apresentam poucos ou nenhum sintoma.

MICRO-ORGANISMOS

A infecção genital por clamídia é responsável por cerca de metade dos casos de UNG. *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma genitalium* podem causar 10% a 30% dos casos de UNG. Herpes vírus, *T. vaginalis*, espécies de *Haemophilus* e bactérias anaeróbicas são responsáveis por menos de 10% dos casos de UNG. Em aproximadamente um terço dos casos, nenhuma causa infecciosa pode ser encontrada.

URETRITE NÃO GONOCÓCICA EM HOMENS

Nos homens, a uretrite começa com disúria e fluxo uretral. A uretrite gonocócica começa 3 a 5 dias após o contato sexual e produz

Tabela 10-15 Comparação entre Uretrite não Gonocócica e Gonocócica

	Uretrite não gonocócica	Uretrite gonocócica
Período de incubação	7 a 28 dias	3 a 5 dias
Início	Gradual	Abrupto
Disúria	Sensação de ardor	Ardência / Queimação
Corrimento	Mucoide ou purulento	Purulento
Coloração de Gram de secreção	Leucócitos polimorfonucleares	Diplococos intracelulares Gram-negativos



Figura 10-34 Gonorreia. Disúria e secreção são os sintomas mais comuns em homens.

um exsudato uretral espesso a mucopurulento amarelado, com ardência (Fig. 10-34). A UNG começa 7 a 28 dias após o contato sexual com uma sensação de ardor ao urinar e um exsudato mucoide. A Tabela 10-15 compara as duas formas de uretrite. *C. trachomatis* causa pelo menos dois terços das epididimites "idiopáticas" agudas em homens sexualmente ativos com menos de 35 anos de idade.

URETRITE NÃO GONOCÓCICA EM MULHERES

Os sinais e sintomas nas mulheres são ainda mais inespecíficos. A cervicite não gonocócica é assintomática ou começa com um exsudado mucopurulento endocervical ou um corrimento de muco vaginal.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito através da confirmação da presença de uretrite, demonstrando a presença de *C. trachomatis* e excluindo infecção gonocócica.

TESTES BIOLÓGICOS MOLECULARES. Os métodos de biologia molecular diagnósticos têm substituído cultura e testes de antígeno. Ensaios de amplificação (Gen-Probe®, LCx Uriprobe®) são altamente eficazes na identificação de clamídia genital e infecções gonocócicas por meio do exame de amostras uretrais e da primeira urina da manhã. Os resultados podem estar disponíveis em algumas horas.

COLORAÇÃO DE GRAM. A coloração de Gram é feita da secreção uretral. A presença de leucócitos polimorfonucleares confirma o diagnóstico de uretrite, e a ausência de diplococos Gram-negativos intracelulares sugere que a uretrite é não gonocócica. O material para a coloração de Gram é mais efetivamente obtido pelo menos 4 horas após a micção. Para aqueles pacientes com sintomas uretrais, mas sem produção de secreção, os leucócitos polimorfonucleares podem ser observados no material obtido por *swab* (Calgiswab®) inserido aproximadamente 2 cm além do meato uretral.

CULTURA. A secreção uretral pode ser cultivada por *N. gonorrhoeae*. Estes organismos são instáveis *in vitro*, e é difícil manter a viabilidade durante o transporte. Se possível, as amostras para cultura devem ser obtidas de parceiros sexuais de homens com UNG e de mulheres grávidas que podem estar transmitindo o organismo para o feto durante o parto, causando conjuntivite neonatal.

COLETA DA AMOSTRA. A coleta e o manejo adequados dos espécimes são importantes em todos os métodos utilizados para identificar *Chlamydia*. Pelo fato de as *Chlamydia* serem micro-organismos intracelulares obrigatórios que infectam o epitélio colunar, o objetivo dos procedimentos de coleta de amostra é a obtenção de células epiteliais colunares da uretra.

- Adie a obtenção de amostras para até 2 horas após micção do paciente.
- Obtenha amostras para testes de clamídia após a obtenção de amostras de esfregaço de coloração de Gram ou cultura de *N. gonorrhoeae*.
- Para os ensaios diferentes de cultura de *Chlamydia*, use o *swab* fornecido ou especificado pelo fabricante.
- Introduza delicadamente o *swab* urogenital na uretra (mulheres: 1 a 2 cm, homens: 2 a 4 cm). Gire o *swab* em uma direção dando pelo menos uma volta por 5 segundos. Retire o *swab* e coloque-o no meio de transporte adequado ou use o *swab* para preparar uma lâmina para teste de fluorescência direta para anticorpo.

URETRITE NÃO GONOCÓCICA NEGATIVA PARA *C. TRACHOMATIS*

C. trachomatis causa mais comum de UNG negativa para *C. trachomatis* são micoplasmas, tais como o *U. urealyticum* e *M. genitalium*. *T. vaginalis*, leveduras e bactérias anaeróbicas e aeróbicas são outras possíveis fontes de infecção. O diagnóstico requer culturas em meios específicos ou detecção por métodos de biologia molecular.

TRATAMENTO

Doxiciclina e azitromicina são os fármacos de escolha (Quadro 10-1).

Capítulo 11

Infecções Virais Sexualmente Transmissíveis

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Verrugas genitais**
  - Papilomavírus humano
- **Papulose bowenoide**
- **Molusco contagioso**
- **Herpes simples genital**
  - Prevalência
  - Fatores de risco
  - Taxa de transmissão
  - Infecções primárias e recorrentes
  - Prevenção
  - Diagnóstico laboratorial
  - Sorologia
  - Implicações psicossociais
  - Tratamento do herpes genital (diretrizes dos CDC)
  - Herpes simples genital durante a gravidez
  - Infecção neonatal pelo vírus herpes simples
- **Síndrome da imunodeficiência adquirida**
  - Patogenia do vírus da imunodeficiência humana
  - Diagnóstico
  - Carga viral
  - Avaliação do estado imunológico (determinações de células T CD4+)
  - Classificação e tratamento revisados pelos CDC
  - Doenças dermatológicas associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

VERRUGAS GENITAIS

Papilomavírus humano

O papilomavírus humano (HPV) é o agente etiológico das verrugas. O HPV pode residir em células epiteliais basais e causar infecção subclínica ou latente. Mais de 80 genótipos foram identificados; HPV-6, HPV-11 e HPV-16 são mais comumente associados às verrugas genitais. O HPV-6 e o HPV-11 raramente são associados ao câncer de colo de útero. A presença de HPV-16 e HPV-18 é mais provável na infecção subclínica, e estes são os tipos mais comumente associados ao câncer genital. A papulose bowenoide é mais comumente causada pelo HPV-16. O carcinoma verrucoso (tumor de Buschke-Löwenstein), é raro e se assemelha a uma verruga grande, é agressivo localmente, mas raramente metastático. Está associado ao HPV-6 e ao HPV-11.

Incidência

A incidência de verrugas genitais está aumentando rapidamente e ultrapassa a incidência de herpes genital. É a doença viral sexualmente transmissível mais comum. Estima-se que 30% a 50% dos adultos sexualmente ativos estão infectados com o HPV. Apenas 1% a 2% desse grupo têm verrugas anogenitais clinicamente aparentes. A maioria das displasias de colo de útero e de cânceres está relacionada com o HPV oncogênico.

Transmissão

Os fatores de risco para aquisição de condiloma em mulheres foram identificados como sendo o número de parceiros sexuais, a frequência de relações sexuais e a presença de verrugas no parceiro sexual. Descobriu-se que os homens apresentam maior risco se não usarem preservativos. Os preservativos reduzem a transmissão do HPV, mas não a eliminam. A transmissão do HPV durante o parto pode ocorrer raramente.

Apresentação clínica

As verrugas genitais (condilomas acuminados ou verrugas venéreas) são de cor rosa pálido, com inúmeras projeções dispersas, de estreitas a largas, sobre uma base ampla. A superfície é lisa ou aveludada e úmida e não apresenta hiperqueratose das verrugas encontrada em outros locais (Figs. 11-1 a 11-5). As verrugas podem coalescer na área retal ou perineal, formando uma massa grande, semelhante à couve-flor (Figs. 11-6 e 11-7). Pode haver presença de verrugas perianais em pessoas que não praticam sexo anal.

Outro tipo é observado com mais frequência em pacientes jovens, sexualmente ativos. Pápulas multifocais, frequentemente bilaterais, de pigmentação vermelha ou marrom, ligeiramente elevadas, lisas, possuem os mesmos tipos de vírus observados no condiloma exofítico, mas em alguns casos estas pápulas têm características histológicas da doença de Bowen. (Veja a discussão sobre papulose bowenoide mais adiante neste capítulo.)

As verrugas espalham-se rapidamente sobre áreas úmidas e podem, portanto, ser simétricas em superfícies opostas dos lábios ou do reto (Fig. 11-7). Verrugas comuns podem, eventualmente, ser a fonte de verrugas genitais, embora, geralmente, sejam causadas por diferentes tipos antigênicos do vírus. As verrugas podem estender-se para o trato vaginal, uretra e canal anal ou bexiga, caso em que há necessidade de uso de um espéculo ou sigmoidoscópio para quando se imagina sem ver e tratamento. O condiloma pode regredir espontaneamente, aumentar ou permanecer inalterado. As verrugas genitais frequentemente retornam após o tratamento. Existem duas razões possíveis. Há um vírus latente fora das áreas do tratamento na pele clinicamente normal. As verrugas planas e discretas, especialmente no corpo do pênis e meato uretral, passam desapercebidas ao tratamento.



Figura 11-1 Verrugas no corpo do pênis podem ter superfície papilomatosa e uma base muito ampla.

VERRUGAS GENITAIS



Figura 11-2 Verruga de base larga no corpo do pênis. Há inúmeras projeções na superfície.



Figura 11-3 Múltiplas verrugas pequenas sob o prepúcio. Múltiplas inoculações ocorrem em uma superfície úmida. Cada verruga é composta de muitas projeções estreitas, dispersas.



Figura 11-4 Verruga no meato uretral.



Figura 11-5 Pápulas verrucosas pequenas no corpo do pênis. Estas estruturas lisas em forma de cúpula não respondem tão bem quanto as verrugas papilomatosas de base ampla aos tratamentos tópicos. Elas são tratadas de maneira eficaz com eletrodissecação, criocirurgia ou excisão com tesoura.

VERRUGAS GENITAIS



Figura 11-6 Massa de verrugas obstruindo o orifício anal.



Figura 11-7 Verrugas anais de base ampla são tratadas eficazmente com medicamentos tópicos como imiquimod creme (Aldara) ou podofilox (Condylox).

CONDILOMA ORAL EM PACIENTES COM INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO GENITAL

Um estudo mostrou que 50% dos pacientes com infecções múltiplas e disseminadas por HPV genital que praticavam sexo orogenital apresentavam condiloma oral. Todas as lesões eram assintomáticas. Foi necessária ampliação para detectar lesões orais. O diagnóstico foi confirmado pela biopsia. A língua foi o local mais frequentemente acometido. O condiloma oral surgiu como múltiplas pápulas pequenas, brancas ou rosadas, sésseis ou pedunculadas e com crescimentos papilares com características filiformes (Fig. 11-8). O tamanho das lesões orais foi maior que 2 mm em mais de 50% das lesões, e em 61% dos casos mais de cinco lesões estavam presentes. HPV-16, HPV-18, HPV-6 e HPV-11 foram encontrados. *PMID 1323211*



Figura 11-8 Condilomas orais que podem ser *vistos* a olho nu são surpreendentemente incomuns.

PÁPULAS PENIANAS PEROLADAS

Projeções em forma de cúpula ou semelhantes a pelos, chamadas de pápulas penianas peroladas, aparecem na coroa do pênis e, às vezes, no corpo imediatamente proximal à coroa em até 10% dos pacientes do sexo masculino. Estes angiofibromas pequenos são variantes normais, mas às vezes são confundidos com verrugas. Não há necessidade de nenhum tratamento (Fig. 11-9, *A* e *B*).

PÁPULAS PENIANAS PEROLADAS



Variante anatômica de pápulas normais mais comumente encontradas na coroa do pênis. Algumas vezes elas são confundidas com verrugas. Não há necessidade de tratamento.



Grupo de pápulas, encontrado próximo à coroa do pênis, algumas vezes é confundido com verrugas.

Figura 11-9

VERRUGAS GENITAIS EM CRIANÇAS

Estima-se que pelo menos 50% dos casos de condiloma acuminado em crianças é resultado de abuso sexual. Em todos os estados dos Estados Unidos existem leis que declaram: "Se o abuso infantil é reconhecido ou suspeito, ele tem de ser comunicado às autoridades."

Verrugas na região genital podem ser adquiridas sem abuso sexual. Uma criança com verrugas nas mãos pode transferi-las para a boca, genitais e região anal. Uma mãe com verrugas na mão pode transferir as verrugas para a criança. Brincadeiras sexuais entre as crianças é outro modo de transmissão possível. Não se sabe se as crianças podem adquirir condiloma acuminado de adultos com verrugas anogenitais através de modos de transmissão diferentes do contato pele a pele. O período de incubação para as verrugas frequentemente é de muitos meses; isto torna difícil a associação a eventos passados.

VERRUGAS GENITAIS E CÂNCER

Há fortes evidências de que vários tipos de HPV estão associados a cânceres genitais. As verrugas genitoanais são predominantemente induzidas pelo HPV-6, HPV-11, HPV-16 e HPV-18. Uma forte associação foi estabelecida entre a infecção pelo HPV-16 e HPV-18 e o desenvolvimento subsequente de câncer no colo do útero. Quando a tipagem do vírus passa a estar disponível, ela será útil para identificar pacientes que abrigam os tipos de HPV de alto risco. O HPV-16 foi demonstrado em 84% e o HPV-18 em 8% dos tumores genitais.

Setenta e três por cento de tecido clínica e histologicamente normal, não maligno, a 2 a 5 cm dos tumores, continham o HPV-16. Isso indica que o HPV pode persistir de maneira latente no tecido aparentemente normal. Os carcinomas de colo do útero e as lesões pré-cancerosas em mulheres podem estar associados à infecção pelo papilomavírus genital em seus parceiros sexuais do sexo masculino. Quarenta e três por cento dos parceiros sexuais masculinos de mulheres com verrugas genitais tinham lesões que poderiam ser detectadas apenas após aplicação de ácido acético. O comportamento homossexual nos homens é um fator de risco para câncer anal. O carcinoma espinocelular anal está associado a um histórico de verrugas genitais, o que sugere que a infecção pelo papilomavírus é uma causa de câncer anal. A circuncisão masculina está associada a um risco reduzido de infecção peniana pelo HPV e, no caso dos homens com história de múltiplos parceiros sexuais, um risco reduzido de câncer de colo de útero em suas parceiras atuais.

Diagnóstico

Na maioria dos casos, pode-se fazer um diagnóstico clínico. O diagnóstico diferencial inclui queratose seborreica, nevos, molusco contagioso e pápulas penianas peroladas. A biopsia de lesões suspeitas deve ser realizada

TIPAGEM VIRAL COM USO DE AMOSTRAS-PADRÃO PARA TRIAGEM DO COLO DO ÚTERO (TESTE DO DNA DO HPV). Este teste é usado para distinguir infecções com tipos de HPV de baixo risco de infecções com os tipos de HPV de risco intermediário a alto e usa hibridização com ácido nucleico. O teste serve como um complemento para o exame de Papanicolaou na identificação de mulheres que podem estar sob risco aumentado de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). O teste é realizado com frequência. Podem-se utilizar um *swab* e biopsias do colo do útero. Deve-se utilizar um *swab* especial para colo do útero (p. ex., *kit* de coleta de amostra Digene HPV [apenas para mulheres não grávidas]). Em seguida, as amostras de biopsia do colo do útero de 3 mm são submetidas ao meio de transporte de amostras Digene. Este ensaio faz uma distinção entre dois grupos de HPV: tipos de HPV-6, 11, 42, 43 e 44 *versus* tipos de HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68. Ele não identifica tipos virais específicos dentro destes grupos. O teste de DNA do HPV provavelmente irá se tornar o instrumento de triagem primário do câncer de colo de útero à medida que o uso da vacina se expande.

TIPAGEM VIRAL COM USO DE BIOPSIAS EMBEBIDAS EM PARAFINA. O teste de tipagem do papilomavírus humano (HPV) por hibridização *in situ* de DNA detecta a presença de ácido nucleico em células ou tecidos. Utilizam-se as biopsias embebidas em parafina. O teste é capaz de detectar dois grupos distintos do vírus: os tipos de HPV-6/11 e os tipos de HPV- 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/66. Podem surgir outros tipos de HPV nas lesões anogenitais, mas não são detectáveis com este ensaio. Os tipos de HPV-6 e 11 são os vírus predominantes associados a condiloma acuminado (verrugas genitais). A condição geralmente permanece benigna. Os tipos de HPV-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/66 são frequentemente encontrados em NIC III (displasias graves e carcinoma *in situ*) e câncer cervical. Este teste é muito caro e não é utilizado rotineiramente.

VACINAÇÃO. Gardasil é uma vacina indicada para meninas e mulheres entre 9 e 26 anos de idade para a prevenção do câncer do colo do útero, lesões pré-cancerosas ou displásicas e verrugas genitais causadas por HPV tipos 6, 11, 16 e 18. Ela é usada no tratamento de verrugas genitais. É administrada por via intramuscular em um esquema de três doses, com a injeção inicial seguida de doses subsequentes em 2 e 6 meses. Estudos sobre os homens estão em andamento. Outras vacinas estão sendo estudadas.

Tratamento

Um panorama detalhado do tratamento é fornecido pela Organização Mundial da Saúde no Capítulo 10.

O HPV não pode ser completamente eliminado por causa da infecção por HPV subclínica adjacente. A remoção das lesões visíveis diminui a transmissão viral. Todos os métodos de tratamento estão associados a uma alta taxa de recorrência, que provavelmente está relacionada com a infecção subclínica adjacente. Terapias com atividade antiviral/imunomoduladora (p. ex., creme de imiquimod) podem estar associadas a menores taxas de recorrência.

TRATAMENTO DE PARCEIROS SEXUAIS

O exame dos parceiros sexuais não é necessário para o tratamento das verrugas genitais, porque o papel da reinfecção é provavelmente mínimo. Muitos parceiros sexuais apresentam verrugas visíveis e podem solicitar tratamento. A maioria dos parceiros,

provavelmente, já está subclinicamente infectada pelo HPV, mesmo que eles não tenham verrugas visíveis. O uso de preservativos pode reduzir a transmissão para parceiros provavelmente não infectados, como os parceiros recentes. A infecção pelo HPV pode persistir durante toda a vida do parceiro em um estado latente e tornar-se infecciosa intermitentemente. Não se sabe se os pacientes com infecção subclínica por HPV são tão contagiosos quanto os pacientes com verrugas exofíticas. Um estudo mostrou que a taxa de falha do tratamento de mulheres com condiloma acuminado não diminui, se os seus parceiros sexuais também forem tratados.

GRAVIDEZ

O uso de podofilina e podofilox é contraindicado durante a gravidez. As lesões genitais papilares têm uma tendência a proliferar e tornarem-se friáveis durante a gravidez. Muitos especialistas defendem a remoção das verrugas visíveis durante a gravidez. HPV-6 e HPV-11 podem causar papilomatose laríngea em crianças. A via de transmissão é desconhecida, e a papilomatose laríngea ocorreu em lactentes nascidos por parto cesáreo. O parto cesáreo não deve ser realizado exclusivamente para prevenir a transmissão da infecção por HPV para o recém-nascido. Em casos raros, o parto cesáreo pode ser indicado para mulheres com verrugas genitais, se o canal do parto estiver obstruído ou se o parto vaginal puder resultar em sangramento excessivo.

CRIANÇAS

A resolução espontânea dos condilomas pediátricos ocorre em mais da metade dos casos em 5 anos. A não intervenção é uma abordagem inicial razoável para o tratamento de verrugas venéreas em crianças.

TERAPIAS ADMINISTRADAS PELO PACIENTE

IMIQUIMOD. A melhora da eficácia e taxas menores de recidiva ocorrem com imiquimod (Aldara®), que induz as defesas imunológicas do próprio corpo. Imiquimod tem um efeito imunomodulador e não depende de destruição física da lesão. Ele tem propriedades antivirais por indução de citocinas, como interferon, fator de necrose tumoral e interleucina (IL)-6, IL-8 e IL-12. O imiquimod aumenta a atividade citolítica mediada pelas células contra o HPV. O creme é aplicado na hora de dormir em dias alternados, por um máximo de 16 semanas. Na manhã após a aplicação, a área tratada deve ser limpa. Pode ocorrer irritação local, de leve a moderada. Reações sistêmicas não têm sido relatadas. O imiquimod não foi estudado para uso durante a gravidez.

PODOFILOX. Podofilox, também conhecido como podofilotoxina, é o principal componente citotóxico da podofilina. Podofilox gel (Condylox®) está disponível para autoaplicação e é útil para pacientes responsáveis, que aderem ao tratamento. Os pacientes são instruídos a aplicar o gel a 0,5% em suas verrugas genitais externas duas vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, seguidos de 4 dias sem tratamento. Recomenda-se que não mais que 10 cm^2 de tecido das verrugas devem ser tratados em um dia. Este ciclo é repetido em intervalos semanais por um período máximo de 4 a 6 semanas. Aproximadamente 15% dos pacientes relatam reações locais graves para a área de tratamento após o primeiro ciclo de tratamento; isto é reduzido para 5% até o último ciclo de tratamento. Os efeitos adversos locais do fármaco, como dor, ardor, inflamação e erosões, ocorreram em mais de 50% dos pacientes. Podofilox não é recomendado para verrugas perianais, vaginais ou uretrais e é contraindicado na gravidez.

TERAPIAS ADMINISTRADAS PELO MÉDICO

CRIOCIRURGIA. O nitrogênio líquido administrado com uma sonda, como um *spray* ou com um aplicador de algodão, é muito eficaz para o tratamento de verrugas genitais menores, mais planas. É muito doloroso para os pacientes com doença extensa. As lesões exofíticas são mais bem tratadas com excisão, imiquimod ou podofilox. Verrugas no corpo do pênis e na vulva respondem muito bem, com pouca ou nenhuma cicatriz. A criocirurgia da área retal é dolorosa. Uma técnica conservadora é melhor. Congele a lesão até que a borda branca se estenda aproximadamente 1 mm além da verruga. A terapia excessivamente agressiva provoca dor, edema maciço e formação de cicatrizes.

A bolha aparece e sofre erosão formando uma úlcera em 1 a 3 dias, e a lesão cicatriza em 1 a 2 semanas. Repita o tratamento a cada 2 a 4 semanas, se necessário. Duas a três sessões podem ser suficientes.

Use creme EMLA e/ou injeção de lidocaína a 1% para pacientes que não toleram a dor da crioterapia.

A crioterapia é eficaz e segura tanto para a mãe como para o feto quando aplicada no segundo e terceiro trimestres da gravidez. Uma técnica de pulverização intermitente, utilizando um bico de *spray* pequeno, é usada para atingir uma pequena região de crionecrose, limitando o escoamento e a dispersão do nitrogênio líquido. O envolvimento cervical que requer crioterapia não aumenta o risco para a mãe ou o feto.

REMOÇÃO CIRÚRGICA E ELETROCIRURGIA. A excisão com tesoura, curetagem ou eletrocirurgia produz resultados imediatos. Esses métodos são úteis tanto para os condilomas extensos como para um número limitado de verrugas. Pequenas verrugas isoladas no corpo do pênis são mais bem tratadas com eletrocirurgia conservadora ou excisão com tesoura, em vez de submeter o paciente a sessões repetidas de podofilina. Massas grandes, refratárias de verrugas ao redor do reto ou vulva, podem ser tratadas por excisão, com tesoura, da maior parte da massa, seguida de eletrocauterização do tecido remanescente até a superfície da pele. A remoção de uma massa muito grande de verrugas é um procedimento doloroso e é mais bem realizada com a administração de anestesia geral ou raquidiana na sala de cirurgia.

ÁCIDO TRICLOROACÉTICO. A aplicação de ácido tricloroacético (TCA) e de ácido dicloroacético (DCA) de 80% a 90% é eficaz e menos destrutiva do que a cirurgia a *laser*, eletrocautério ou aplicação de nitrogênio líquido. É mais eficaz em verrugas pequenas e úmidas.

Este é um tratamento ideal para as lesões isoladas em gestantes. Uma quantidade muito pequena é aplicada na verruga, que clareia imediatamente. O ácido é então neutralizado com água ou bicarbonato de sódio. O esfacelo do tecido cicatriza em 7 a 10 dias. Repiter semanalmente ou em semanas alternadas, conforme necessário. A aplicação excessiva provoca cicatrizes. Tomar muito cuidado para não tratar a pele normal circundante.

RESINA DE PODOFILINA. A podofilina é um composto fitoterápico que faz com que as células parem na mitose, levando à necrose do tecido. A resina de podofilina de 10% a 25% em tintura composta de benjoim costumava ser a terapia-padrão administrada pelo profissional. Hoje em dia, os medicamentos aplicados pelo paciente são comumente usados. A medicação pode ser muito eficaz, principalmente para as verrugas úmidas com uma grande área de superfície e para as lesões com projeções na superfície. A podofilina é relativamente ineficaz em áreas secas, como o escroto, corpo do pênis e grandes lábios. Não é recomendado para as verrugas do colo do útero, vaginais ou intrauretrais. O composto é aplicado com um aplicador de algodão (Fig. 11-10). Toda a superfície da verruga é coberta com a solução, e o paciente permanece imóvel até a secagem da solução em aproximadamente 2 minutos. Quando as lesões cobertas pelo prepúcio são tratadas, deve-se deixar a solução secar por alguns minutos antes de o prepúcio retornar à sua posição habitual. Polvilhar as verrugas após o tratamento ou aplicar vaselina na pele circundante pode ajudar a evitar a contaminação da pele normal com a resina irritante. O medicamento é removido por lavagem 1 hora mais tarde. O paciente é tratado novamente em 1 semana. A podofilina pode então permanecer na verruga durante 8 a 12 horas, se houver pouca ou nenhuma inflamação após o primeiro tratamento.

O tratamento inicial, excessivamente entusiástico, pode resultar em inflamação intensa e desconforto que duram dias. O processo é simples, e torna-se tentador possibilitar o tratamento domiciliar, mas na maioria dos casos isso deve ser evitado. Muito frequentemente, os pacientes exageram no uso e provocam inflamação excessiva, aplicando podofilina na pele normal. Para evitar desconforto extremo, tratar apenas parte de uma massa verrucosa grande na região perineal e retal. Verrugas no corpo do pênis não respondem com sucesso à podofilina, como as verrugas na glande ou no prepúcio; consequentemente, a eletrocirurgia ou criocirurgia deve ser usada, se duas ou três sessões de tratamento com podofilina falharem. Muitas verrugas desaparecem após um único tratamento. As formas alternativas de terapia devem ser tentadas, se não houver melhora após cinco sessões de tratamento.



Figura 11-10 Podofilina aplicada nestas verrugas papulosas. O medicamento é lavado várias horas mais tarde.

Aviso. A toxicidade sistêmica ocorre em decorrência da absorção de podofilina. Parestesia, polineurite, íleo paralítico, leucopenia, trombocitopenia, coma e morte ocorreram quando grandes quantidades de podófilo foram aplicadas em grandes áreas ou permaneceram em contato com a pele por um período prolongado. Apenas áreas limitadas devem ser tratadas durante cada sessão. Quantidades muito pequenas devem ser usadas na boca, no trato vaginal ou retossigmoide. Não usar podofilina em mulheres grávidas.

Alteração histopatológica. A podofilina pode produzir formas bizarras de células escamosas, que podem ser confundidas com carcinoma espinocelular. O patologista deve ser informado da exposição do paciente à podofilina, quando se faz uma biopsia de uma verruga previamente tratada.

CREME DE 5-FLUOROURACIL. A aplicação de um creme de 5-fluorouracil (Carac, Efudex) pode ser considerada em casos de verrugas genitais que são resistentes a todos os outros tratamentos. Uma fina camada de creme é aplicada uma a três vezes por semana e lavada depois de 3 a 10 horas, dependendo da sensibilidade do local. Tratar durante várias semanas, conforme necessário. A irritação torna o tratamento insuportável para alguns pacientes.

As verrugas vaginais são tratadas através da inserção de um aplicador (como o fornecido pela Ortho Pharmaceutical Corp. para o tratamento de *Candida* vaginal) preenchido com um terço de creme de 5-fluorouracil a 5% (aproximadamente 3 mL) profundamente na vagina, ao deitar, uma vez por semana, por até 10 semanas consecutivas. A vulva e a uretra são protegidas com vaselina. Deve-se inserir um tampão no interior do introito. Em um estudo, não houve nenhuma evidência da doença em 85% dos pacientes 3 meses após o tratamento. Os casos resistentes foram tratados duas vezes por semana. Pode haver desenvolvimento de irritação leve e secreção vaginal. A vulva deve ser protegida com pomadas de óxido de zinco ou hidrocortisona, caso o esquema de duas vezes por semana seja usado. A aplicação no epitélio queratinizado (vulva, ânus e pênis) duas vezes por semana, em 2 dias consecutivos, é bem tolerada, mas menos eficaz; este tratamento não deve ser usado para mulheres grávidas. Os pacientes devem ser advertidos para evitar uma cobertura espessa, porque o excesso de creme provoca inflamação ou ulceração nas pregas labiocrurais ou anais. Luvas de proteção não são necessárias, desde que as mãos sejam cuidadosamente lavadas após aplicar o creme de 5-fluorouracil. Uma dose única intravaginal de 1,5 g de 5-fluorouracil a 5% em creme contém apenas 75 mg de 5-fluorouracil. Isso é menos do que 10% da dose sistêmica usual e muito inferior ao nível de toxicidade do fármaco, mesmo que ocorra absorção rápida e completa. 5-Fluorouracil (1%) em um gel vaginal hidrofílico foi utilizado em outro estudo. Utilizou-se um aplicador descartável para inserir 4 g de medicamento na vagina, uma vez na hora de dormir, em dias alternados (p. ex., dias 1, 3 e 5) na semana. Deve-se fazer no máximo 12 aplicações em 4 semanas. Foi relatada uma alta taxa de cura. *PMID: 10872909*

***LASER* DE DIÓXIDO DE CARBONO.** O *laser* de CO_2 é um método ideal para o tratamento, tanto do condiloma acuminado primário quanto do recorrente em homens e mulheres, devido a sua precisão e cicatrização rápida da ferida, sem formação de cicatriz. O *laser* pode ser usado com um microscópio cirúrgico para encontrar e destruir as verrugas menores. Para as mulheres grávidas, este é o tratamento de escolha para lesões grandes ou extensas e para os casos que não respondem a aplicações repetidas de ácido tricloroacético.

INTERFERON ALFA-2B RECOMBINANTE (INTRON A). Pacientes com verrugas que não respondem a qualquer tipo de tratamento convencional e aqueles cuja doença é grave o suficiente a ponto de impor limitações sociais ou físicas significativas sobre as suas atividades podem ser candidatos ao tratamento com interferon. O interferon-alfa é aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento do condiloma acuminado em pacientes com 18 anos de idade ou mais. Há duas preparações comercialmente disponíveis para injeção intralesional na base da verruga. Injeção de Alferon N (interferon alfa-n3) está disponível em frascos de 1 mL; 0,05 mL por verruga é administrado duas vezes por semana, por até 8 semanas. Intron A (interferon alfa-2b recombinante) está disponível em frascos de várias dimensões, mas o frasco de 10 milhões de unidades é o único tamanho de embalagem especificamente concebido para utilização no tratamento do condiloma acuminado. Intron A (0,1 mL de Intron A reconstituído) é injetado em cada lesão três vezes por semana, em dias alternados, durante 3 semanas. Sintomas semelhantes aos da gripe geralmente desaparecem em 24 horas de tratamento. A depuração total ocorre em aproximadamente 40% das verrugas tratadas. O medicamento é muito caro.

PAPULOSE BOWENOIDE

Papulose bowenoide é uma condição rara observada em adultos jovens, sexualmente ativos. Ela ocorre nos órgãos genitais (vulva e pênis circuncidado) e histologicamente se assemelha à doença de Bowen. A idade média é de 30 anos para os pacientes do sexo masculino e 32 anos para os pacientes do sexo feminino. A faixa etária dos pacientes é de 3 a 80 anos. A duração da doença tem sido de 2 semanas a 11 anos. A história natural da doença é desconhecida, mas as lesões geralmente seguem um curso clínico benigno e observa-se regressão espontânea. A evolução das lesões para carcinoma invasivo é rara.

As pápulas são assintomáticas, dispersas, pequenas (média de 4 mm de diâmetro), lisas, violáceas avermelhadas ou marrons, frequentemente coalescentes e, em geral, têm uma superfície aveludada e lisa. Elas podem se assemelhar a verrugas planas, psoríase ou líquen plano (Fig. 11-11). Nas mulheres, as lesões frequentemente são de pigmentação escura e não são tão facilmente confundidas com outras entidades. Nos homens, estão localizadas sobre a glande, corpo do pênis e prepúcio e nas mulheres nos grandes lábios e pequenos lábios, no clitóris, nas pregas inguinais e ao redor do ânus. As lesões em mulheres frequentemente são bilaterais, hiperpigmentadas e confluentes. A autoinoculação provavelmente explica a distribuição bilateral simétrica em áreas úmidas. Muitos pacientes têm uma história de infecção genital com verrugas virais ou herpes simples. As verrugas genitais são causadas principalmente pelos tipos de HPV-6 e 11. O HPV-16 foi encontrado em uma porcentagem elevada de mulheres com papulose bowenoide e em neoplasias de colo do útero e outras neoplasias genitais. Portanto, o colo do útero das pacientes com papulose bowenoide e outras infecções genitoanais por HPV deve ser examinado rotineiramente, com acompanhamento cuidadoso. As parceiras de pacientes com papulose bowenoide também devem ser rigorosamente observadas.

O tratamento deve ser conservador. Lesões isoladas podem ser tratadas adequadamente por eletrocirurgia, *laser* de dióxido de carbono, criocirurgia ou excisão com tesoura, assim como as verrugas comuns, sem a necessidade de amplas margens cirúrgicas. De maneira alternativa, as lesões podem ser tratadas por 3 a 5 semanas com 5-fluorouracil creme a 5% ou com imiquimod creme, em dias alternados, até tornarem-se irritadas..



Figura 11-11 Papulose bowenoide. Múltiplas pápulas verrucosas marrons no corpo do pênis. Este paciente respondeu ao creme de imiquimod (Aldara) aplicado em dias alternados. Este é o mesmo esquema de tratamento usado para tratar verrugas penianas.

MOLUSCO CONTAGIOSO

O molusco contagioso é um vírus de DNA de dupla hélice grande que replica inteiramente dentro do citoplasma de queratinócitos. É um membro da família *Poxviridae* e não desenvolve latência, como o herpesvírus. A colônia do vírion é envolta em um saco protetor que impede o desencadeamento da resposta imune do hospedeiro.

Manifestações clínicas

As pápulas do molusco contagioso são dispersas, 2 a 5 mm de diâmetro, ligeiramente umbilicadas, cor da pele, e em forma de cúpula. Elas disseminam-se pelo toque, por autoinoculação (particularmente em pacientes atópicos) e pelo ato de coçar, ou após o barbear, e podem resultar em uma distribuição linear das lesões. A transmissão também ocorre em lutadores, massagistas e usuários de saunas. As áreas pubiana e genital (Figs. 11-12 a 11-15) são mais comumente envolvidas em adultos. As lesões do molusco em outras áreas estão descritas no Capítulo 12. Elas são frequentemente agrupadas. Pode haver muitas ou poucas cobrindo uma área ampla. Podem ocorrer eritema e descamação na periferia de uma ou de várias lesões (Fig. 11-16). Este pode ser o resultado de inflamação decorrente do coçar ou pode ser uma reação de hipersensibilidade.

As lesões individuais duram 6 a 8 semanas. A autoinoculação provoca novas lesões, e a duração da infecção pode ser de até 8 meses.

O diagnóstico diferencial inclui verrugas e herpes simples. Pápulas de molusco são em forma de cúpula, ligeiramente umbilicadas, firmes e brancas. As verrugas têm uma superfície irregular, muitas vezes aveludada. As vesículas do herpes simples rapidamente se tornam umbilicadas.

O molusco contagioso genital em crianças pode ser uma manifestação de abuso sexual (Fig. 11-16).

O molusco contagioso é uma erupção comum e às vezes gravemente desfigurante em pacientes com infecção pelo HIV. Com frequência é um marcador da doença em estágio avançado.

Diagnóstico

O paciente deve ser examinado cuidadosamente porque essas pápulas dispersas, umbilicadas, branco-rosadas frequentemente são camufladas por pelos pubianos. A maioria dos pacientes tem apenas algumas lesões que podem ser facilmente negligenciadas. O foco do exame são os pelos pubianos, genitais, região anal, coxas e tronco. As lesões podem surgir em qualquer lugar, exceto nas palmas das mãos e plantas dos pés. Se necessário, o diagnóstico pode ser facilmente estabelecido através de métodos laboratoriais (Cap. 12). O exame microscópico de uma preparação de hidróxido de potássio do material obtido a partir da parte umbilicada da lesão mostra corpos de inclusão (corpos de molusco) nos queratinócitos.



Figura 11-12 Molusco contagioso é uma doença sexualmente transmissível nos adultos. É necessária uma observação atenta das lesões individualmente para confirmar o diagnóstico. As lesões frequentemente são diagnosticadas erroneamente como verrugas ou herpes simples.



Figura 11-13 Moluscos contagiosos são facilmente diagnosticados erroneamente como verrugas genitais. As lesões nunca são confluentes ou surgem como uma massa grande como as verrugas.

MOLUSCO CONTAGIOSO



Figura 11-14 Molusco contagioso deve ser examinado com rigor para que seja diferenciado de verrugas, principalmente na região da virilha.



Figura 11-15 Molusco contagioso. As lesões geralmente são dispersas, brancas e em forma de cúpula. Eles não têm as projeções muitos pequenas encontradas na superfície das verrugas genitais.



Figura 11-16 Molusco contagioso. Uma única lesão (ou lesões múltiplas) pode se tornar inflamada e depois desaparecer.

Tratamento

As lesões genitais devem ser tratadas definitivamente para evitar a disseminação através do contato sexual. Novas lesões que eram muito pequenas para serem detectadas no primeiro exame podem surgir após o tratamento e necessitam de atenção em uma consulta posterior.

TRATAMENTOS COM MEDICAMENTOS SEM PRESCRIÇÃO

Existem vários tratamentos "naturopáticos" sem prescrição, que podem ser obtidos na Internet, como, por exemplo, MolluscumRx e ZymaDerm. Muitos pacientes relatam que estes tratamentos não são eficazes.

CURETAGEM

As pequenas pápulas podem ser rapidamente removidas com uma cureta, com ou sem anestesia local. O sangramento é controlado com pressão com gaze ou uma solução de Monsel. Deve-se avisar o paciente que a solução de Monsel é dolorosa. A curetagem é útil quando há poucas lesões, pois fornece o tratamento mais rápido, mais confiável. Pode-se formar uma pequena cicatriz; portanto, essa técnica deve ser evitada em áreas esteticamente importantes.

A lidocaína/prilocaína creme (EMLA) aplicada 30 a 60 minutos antes do tratamento ajuda a evitar a dor de curetagem em crianças.

CRIOCIRURGIA

A criocirurgia é o tratamento de escolha para os pacientes que não se opõem à dor. A pápula é pulverizada ou tocada levemente com um cotonete molhado em nitrogênio até que a borda congelada, branca, que está avançando, progrida até o lado da pápula, formando um halo de 1 mm na pele normal, circundando a lesão. Isso deve levar 5 segundos. Uma abordagem conservadora é necessária, porque o congelamento excessivo produz hipopigmentação ou hiperpigmentação.

ANTIVIRAIS E TERAPIAS DE IMUNOMODULAÇÃO

Homens entre 9 e 27 anos de idade, com molusco contagioso, autoadministraram um análogo do creme imiquimod a 5% (Aldara), três vezes por dia, durante 5 dias consecutivos por semana, durante 4 semanas. A taxa de cura foi de mais de 80%. As crianças podem responder com menos irritação, se tratadas uma vez por dia ou em dias alternados. As crianças (idade média de 7 anos) foram tratadas toda noite, durante 4 semanas. As reações adversas foram limitadas a reações no local da aplicação. Não houve toxicidade sistêmica. O imiquimod é mais eficaz em pacientes com doença por HIV-1 e na área genital em adultos imunocompetentes.

CANTARIDINA

A cantaridina é uma terapia segura e eficaz. Aplica-se uma pequena gota de Cantharone (cantaridina a 0,7%) sobre a superfície da lesão, enquanto a contaminação da pele normal é evitada. Ardor, dor, eritema ou prurido podem ocorrer. Não ocorre infecção bacteriana secundária. As lesões formam bolhas e podem desaparecer sem deixar cicatrizes. Novas lesões aparecem, ocasionalmente, no local da bolha causada pela cantaridina. Um método alternativo é aplicar uma pequena quantidade de cantaridina ou o mais potente Verrusol (cantaridina a 1%, ácido acetilsalicílico a 30%, podofilina a 5%) e cobrir a área com esparadrapo por 1 dia. A pequena bolha resultante é tratada com Polysporin até o desaparecimento da reação.

HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO

A solução aquosa de hidróxido de potássio (KOH) a 10% foi aplicada duas vezes ao dia, em cada lesão. A terapia continuou até que todas as lesões foram submetidas à inflamação e à ulceração superficial. Das 35 crianças testadas, 32 alcançaram a cura clínica completa, após um período médio de tratamento de 30 dias. A formação de cicatriz hipertrófica ocorreu em um paciente, alterações pigmentares, em outros nove.

CIMETIDINA ORAL

Os pacientes pediátricos foram tratados com um curso de 2 meses de 40 mg/kg/dia de cimetidina por via oral. Todas as crianças que completaram o tratamento, exceto três, apresentaram desaparecimento de todas as lesões. Nenhum efeito adverso foi observado. A resposta à cimetidina pode ser melhor em crianças atópicas, em comparação com as não atópicas.

TERAPIA A *LASER*

O *laser* de 585 nm é um tratamento eficaz, bem tolerado e rápido para molusco contagioso.

ÁCIDO TRICLOROACÉTICO

O tratamento realizado com 25% a 50% de ácido tricloroacético (média de 35%) e repetido a cada 2 semanas, conforme necessário, resultou em uma redução média na contagem das lesões de 40,5% (variação de 0% a 90%) em pacientes com HIV positivos com molusco contagioso extenso. Não houve propagação de lesões do molusco, formação de cicatrizes ou infecção secundária no exame de 2 meses de acompanhamento.

HERPES SIMPLES GENITAL

A infecção genital pelo vírus do herpes simples (HSV) é principalmente uma doença de adultos jovens. É uma infecção recorrente, para toda a vida. Há dois sorotipos: HSV-1 e HSV-2. A maior parte dos casos genitais é causada por HSV-2. Pelo menos 50 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm infecção genital pelo HSV (Fig. 11-17). Os contatos sexuais são frequentemente adiados ou evitados por medo de se adquirir ou transmitir a doença. As implicações psicológicas são óbvias. O HSV-2 não é um fator etiológico no câncer de colo do útero como já se suspeitou.

A maioria das pessoas infectadas com o HSV-2 não foi diagnosticada. Muitas têm infecções discretas ou não conhecidas, mas liberam o vírus de maneira intermitente no trato genital. A maioria das infecções por herpes genital é transmitida por pessoas não conscientes de que têm a infecção ou que são assintomáticas quando ocorre a transmissão. O primeiro episódio de infecção genital pode ser grave.

A infecção pelo vírus herpes simples do pênis e reto (Figs. 11-20, 11-21 e 11-22) é fisiopatologicamente idêntica à infecção por herpes em outras áreas.

Prevalência

De 1988 a 1994, a soroprevalência de HSV-2 em pessoas com 12 anos de idade ou mais nos Estados Unidos foi de 21,9%, correspondendo a 50 milhões de pessoas infectadas. HSV-2 atualmente é detectável em uma de cada cinco pessoas com 12 anos de idade ou mais, em todo o país.

Fatores de risco

Os fatores de risco para o herpes genital pelo HSV-2 estão fortemente relacionados com o número de parceiros sexuais (Figs. 11-18 e 11-19), os anos de atividade sexual, homossexualismo masculino, raça negra, sexo feminino e uma história pregressa de doenças sexualmente transmissíveis (DST).

A soroprevalência é maior entre as mulheres (25,6%) do que entre os homens (17,8%) e maior entre os negros (45,9%) do que entre os brancos (17,6%). Menos de 10% de todos aqueles que eram soropositivos relataram uma história de infecção pelo herpes genital.



Figura 11-17 Há 1 milhão de novas infecções genitais por herpes por ano nos Estados Unidos.

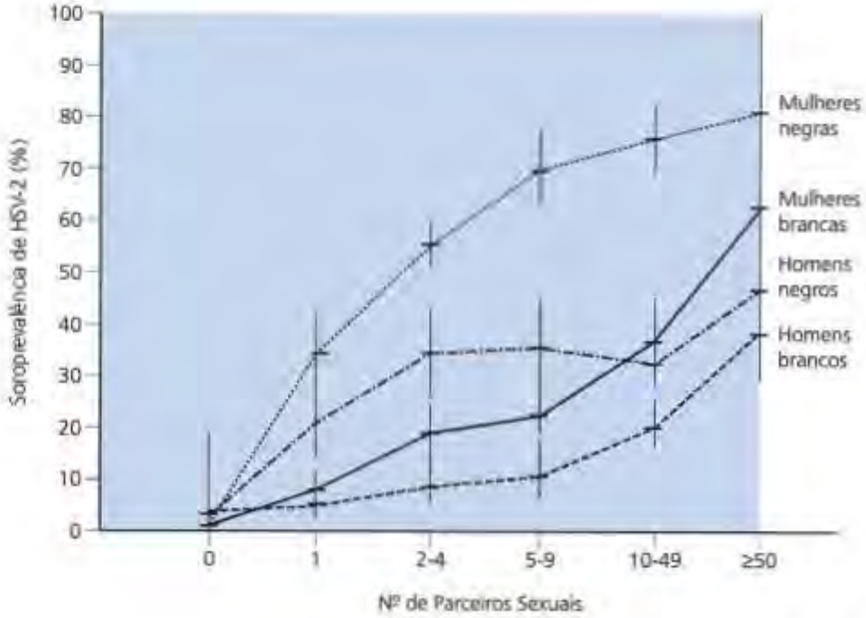


Figura 11-18 Soroprevalência de HSV-2 de acordo com o número de parceiros sexuais durante a vida, ajustados para idade, para mulheres negras e brancas 1988 a 1994. (De Fleming DT et al: *N Eng J Med* 337:1105, 1997. *PMID 9329932*

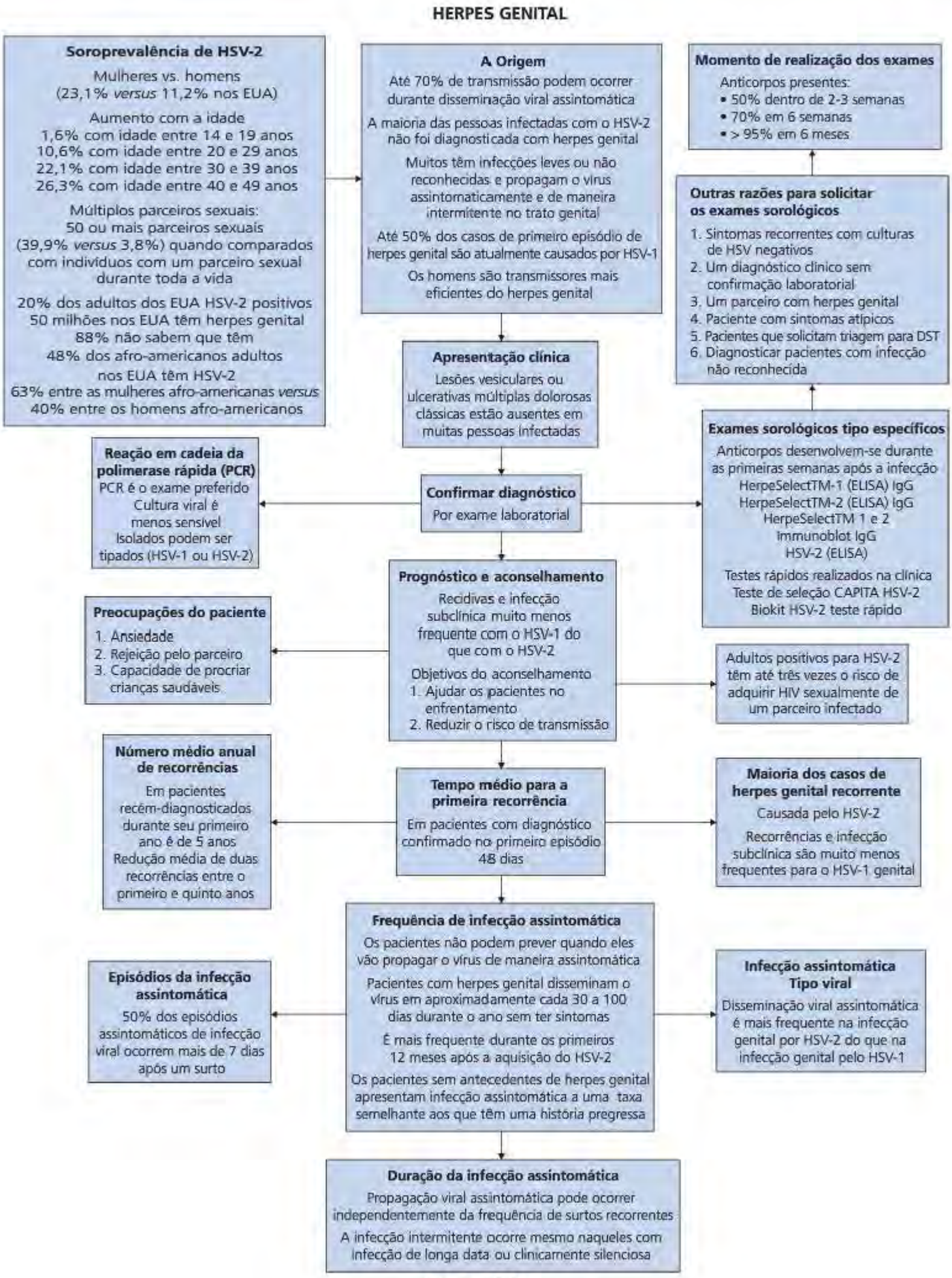

HERPES GENITAL
Soroprevalência de HSV-2
Mulheres vs. homens
(23,1% versus 11,2% nos EUA)
Aumento com a idade
1,6% com idade entre 14 e 19 anos
10,6% com idade entre 20 e 29 anos
22,1% com idade entre 30 e 39 anos
26,3% com idade entre 40 e 49 anos
Múltiplos parceiros sexuais:
50 ou mais parceiros sexuais
(39,9% versus 3,8%) quando comparados com indivíduos com um parceiro sexual durante toda a vida
20% dos adultos dos EUA HSV-2 positivos
50 milhões nos EUA têm herpes genital
88% não sabem que têm
48% dos afro-americanos adultos nos EUA têm HSV-2
63% entre as mulheres afro-americanas versus 40% entre os homens afro-americanos
A Origem
Até 70% de transmissão podem ocorrer durante disseminação viral assintomática
A maioria das pessoas infectadas com o HSV-2 não foi diagnosticada com herpes genital
Muitos têm infecções leves ou não reconhecidas e propagam o vírus assintomaticamente e de maneira intermitente no trato genital
Até 50% dos casos de primeiro episódio de herpes genital são atualmente causados por HSV-1
Os homens são transmissores mais eficientes do herpes genital
Momento de realização dos exames
Anticorpos presentes:
• 50% dentro de 2-3 semanas
• 70% em 6 semanas
• > 95% em 6 meses
Outras razões para solicitar os exames sorológicos
1. Sintomas recorrentes com culturas de HSV negativos
2. Um diagnóstico clínico sem confirmação laboratorial
3. Um parceiro com herpes genital
4. Paciente com sintomas atípicos
5. Pacientes que solicitam triagem para DST
6. Diagnosticar pacientes com infecção não reconhecida
Apresentação clínica
Lesões vesiculares ou ulcerativas múltiplas dolorosas clássicas estão ausentes em muitas pessoas infectadas
Exames sorológicos tipo específicos
Anticorpos desenvolvem-se durante as primeiras semanas após a infecção
HerpeSelectTM-1 (ELISA) IgG
HerpeSelectTM-2 (ELISA) IgG
HerpeSelectTM 1 e 2 Immunoblot IgG
HSV-2 (ELISA)
Testes rápidos realizados na clínica
Teste de seleção CAPITA HSV-2
Biokit HSV-2 teste rápido
Reação em cadeia da polimerase rápida (PCR)
PCR é o exame preferido
Cultura viral é menos sensível
Isolados podem ser tipados (HSV-1 ou HSV-2)
Confirmar diagnóstico
Por exame laboratorial
Preocupações do paciente
1. Ansiedade
2. Rejeição pelo parceiro
3. Capacidade de procriar crianças saudáveis
Prognóstico e aconselhamento
Recidivas e infecção subclínica muito menos frequente com o HSV-1 do que com o HSV-2
Objetivos do aconselhamento
1. Ajudar os pacientes no enfrentamento
2. Reduzir o risco de transmissão
Adultos positivos para HSV-2 têm até três vezes o risco de adquirir HIV sexualmente de um parceiro infectado
Número médio anual de recorrências
Em pacientes recém-diagnosticados durante seu primeiro ano é de 5 anos
Redução média de duas recorrências entre o primeiro e quinto anos
Tempo médio para a primeira recorrência
Em pacientes com diagnóstico confirmado no primeiro episódio 48 dias
Maioria dos casos de herpes genital recorrente
Causada pelo HSV-2
Recorrências e infecção subclínica são muito menos frequentes para o HSV-1 genital
Frequência de infecção assintomática
Os pacientes não podem prever quando eles vão propagar o vírus de maneira assintomática
Pacientes com herpes genital disseminam o vírus em aproximadamente cada 30 a 100 dias durante o ano sem ter sintomas
É mais frequente durante os primeiros 12 meses após a aquisição do HSV-2
Os pacientes sem antecedentes de herpes genital apresentam infecção assintomática a uma taxa semelhante aos que têm uma história pregressa
Episódios da infecção assintomática
50% dos episódios assintomáticos de infecção viral ocorrem mais de 7 dias após um surto
Infecção assintomática Tipo viral
Disseminação viral assintomática é mais frequente na infecção genital por HSV-2 do que na infecção genital pelo HSV-1
Duração da infecção assintomática
Propagação viral assintomática pode ocorrer independentemente da frequência de surtos recorrentes
A infecção intermitente ocorre mesmo naqueles com infecção de longa data ou clinicamente silenciosa

Figura 11-19

HERPES SIMPLES PRIMÁRIO



Vesículas são dispersas e podem ser confundidas com verrugas e molusco contagioso. A lesão primária é uma vesícula que se torna rapidamente umbilicada.



Um grupo de vesículas rompeu-se, deixando uma erosão. Vesículas tensas estão na periferia.



Erosões dispersas cobertas com exsudato.



Inúmeras erosões surgiram em 6 dias após contato com portador assintomático.

Figura 11-20

HERPES ANAL PRIMÁRIO



Figura 11-21 Lesões tornam-se numerosas nessa área intertriginosa. Material purulento aderido nas superfícies cutâneas apostas.



Figura 11-22 Inúmeras erosões estão presentes nesta área intertriginosa. Não há formação de crostas nas superfícies cutâneas apostas.

HERPES GENITAL RECORRENTE







Figura 11-23 **A,** Vesículas agrupadas em uma base vermelha é a lesão inicial. **B,** Vesículas não são aparentes no prepúcio. Elas são maceradas formando erosões em saca-bocado. **C,** Há formação de crostas e cura com ou sem formação de cicatriz.

Taxa de transmissão

A transmissão do HSV ocorre através de lesões sintomáticas e assintomáticas da latência viral. As lesões sintomáticas são transmitidas por vírus mais virulentos, porque têm titulações virais mais elevadas. O vírus do herpes simples é transmitido de maneira mais eficiente a partir de homens para mulheres do que das mulheres para os homens. Isso pode ser decorrente do aumento da taxa de reincidência e, portanto, da infectividade nos homens. Parceiras soronegativas suscetíveis apresentam o maior risco de aquisição da infecção pelo herpes genital. O risco anual de 32% em mulheres soronegativas foi significativamente maior do que o risco de 9% em mulheres soropositivas para HSV-1 e que o risco de 6% ou menos em parceiros do sexo masculino suscetíveis, independentemente de infecção anterior pelo HSV. Em um grande estudo, as mulheres adquiriram HSV-2 a uma taxa de 8,9 por 10.000 episódios de relações sexuais. Os homens adquiriram HSV-2 a uma taxa de 1,5 por 10.000 episódios de relações sexuais.

INFECÇÃO PRÉVIA POR VÍRUS DO HERPES SIMPLES TIPO 1

A infecção prévia com HSV-1 reduz a taxa de aquisição de infecção genital por HSV-2, reduz a gravidade da infecção inicial por HSV-2 e pode aumentar a proporção de pessoas que adquiriram HSV-2 de maneira assintomática ou subclínica. A presença de anticorpos HSV-1 está associada a uma redução da probabilidade de detecção de anticorpos para HSV-2 em mulheres.

As infecções genitais com HSV-1 estão associadas à menor propagação assintomática, taxas menores de recorrência clínica e taxas menores de transmissão.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

As taxas de infecção pelo HSV estão aumentando; a maior prevalência é em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A úlcera genital é um fator de risco na transmissão do vírus da imunodeficiência humana I (HIV-I). Os vírions do HIV-1 podem ser detectados em úlceras genitais causadas por HSV-2, o que sugere que a infecção genital por herpes provavelmente aumenta o risco da transmissão sexual do HIV-1.

O tratamento do herpes genital diminui as taxas de infecção pelo HIV. A resistência ao aciclovir é mais comum neste grupo, mas o uso de aciclovir pode prolongar a sobrevida em alguns pacientes soropositivos para HIV.

Infecções primárias e recorrentes

INFECÇÕES DO PRIMEIRO EPISÓDIO

As infecções do primeiro episódio incluem a verdadeira infecção primária e infecções do primeiro episódio recorrentes. Pacientes com infecções primárias verdadeiras apresentam resultados de testes soronegativos e nunca foram infectados com algum tipo de herpesvírus. Os pacientes com infecções não primárias no primeiro episódio foram infectados em outro local com vírus do tipo 1 ou do tipo 2 (p. ex., a área oral) e têm anticorpos séricos e imunidade humoral.

As infecções do primeiro episódio são mais extensas e têm mais sintomas sistêmicos. A evolução dura mais tempo (15 a 16 dias) em infecções primárias no primeiro episódio. As infecções por vírus disseminam-se facilmente nas áreas úmidas; 10% a 15% dos pacientes com herpes genital de primeiro episódio têm infecção simultânea na faringe, provavelmente como resultado do contato orogenital. Eles têm doenças do trato genital extensas e faringite exsudativa ou ulcerativa.

SINAIS E SINTOMAS. As vesículas surgem aproximadamente 6 dias após o contato sexual. As vesículas tornam-se deprimidas no centro (umbilicadas) em 2 ou 3 dias e depois sofrem erosão (Fig. 11-20, *A*, *B*, *C* e *D*). Formam-se crostas, e a lesão cicatriza em 1 a 2 semanas (Fig. 11-23, *C*). Formam-se cicatrizes, caso a inflamação seja intensa. Secreção, disúria e linfadenopatia inguinal são comuns. Queixas sistêmicas, como febre, mialgias, letargia e fotofobia, estão presentes em aproximadamente 70% dos pacientes e são mais comuns em mulheres. O diagnóstico clínico é inespecífico e insensível. As várias lesões vesiculares ou ulcerativas dolorosas típicas estão ausentes em muitas pessoas infectadas.

As mulheres têm doença mais extensa do que os homens e possuem uma maior incidência de sintomas constitucionais, provavelmente devido à maior área de superfície envolvida. Vastas áreas dos órgãos genitais femininos podem ser cobertas com erosões dolorosas (Fig. 11-20, *C-D*).

O colo do útero está envolvido na maioria dos casos, e cervicite erosiva quase sempre está associada à doença no primeiro episódio. O vírus pode ser isolado do colo do útero em apenas 10% a 15% das mulheres com doença recorrente. Inflamação, edema e dor podem ser tão intensos que a micção torna-se difícil e é necessário o uso de cateter. O paciente pode requerer repouso no leito, no domicílio ou no hospital.

Um padrão semelhante de envolvimento extenso, com edema e possível retenção urinária, desenvolve-se em homens, especialmente nos não circuncidados. Não há formação de crostas na pele do prepúcio (Fig. 11-23, *B*). A erupção frequentemente estende-se para a região pubiana e é possivelmente disseminada pelas secreções durante o contato sexual. A região anal pode estar envolvida após o coito anal (Figs. 11-21 e 11-22).

Quase 40% das infecções por HSV-2 recém-adquiridas e quase dois terços das novas infecções por HSV-1 são sintomáticas. Entre os adultos sexualmente ativos, novas infecções genitais por HSV-1 são tão comuns quanto as novas infecções por HSV-1 de orofaringe.

Os vírus ascendem os nervos sensoriais periféricos após a infecção primária e estabelecem latência nos gânglios da raiz nervosa. Relações sexuais, traumatismo cutâneo, frio ou calor, estresse, infecção concomitante e menstruação podem provocar reativação.

INFECÇÃO RECORRENTE

SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS. A infecção recorrente em mulheres pode ser mínima ou discreta na vagina ou no colo do útero, que passa despercebida. Isso explica por que alguns homens com doença primária não estão cientes da origem. Não se podem prever as recorrências, mas elas frequentemente ocorrem depois da relação sexual. Prurido ou dor pode preceder a lesão recorrente. Surge um pequeno grupo de vesículas que umbilica em 1 ou 2 dias e, em seguida, sofre erosão e forma crostas. A lesão cicatriza em 10 a 14 dias. Não se observam vesículas no prepúcio ou nas áreas úmidas da vulva ou vagina (Figs. 11-20 e 11-23).

O vírus pode ser cultivado por aproximadamente 5 dias de lesões genitais ativas, e são certamente infecciosas durante este tempo. Homens e mulheres que não apresentam sintomas podem transmitir a doença. A infecção pode se desenvolver em pacientes do sexo masculino a partir do contato com portadores do sexo feminino que não têm nenhuma doença evidente. A infecção pode ser adquirida de uma infecção ativa do colo do útero ou de secreções do colo do útero de uma mulher que é portadora crônica do vírus, a partir de úlceras vulvares, fissuras e infecções anorretais.

FREQUÊNCIA DE RECORRÊNCIA. Um estudo documentou as taxas de recorrência em pacientes com um primeiro episódio sintomático de infecção genital pelo HSV-2 (Quadro 11-1).

Aproximadamente 80% a 90% das pessoas com primeiros episódios sintomáticos de infecção genital pelo HSV-2 terão um episódio recorrente no ano seguinte, em comparação com 50% a 60% dos pacientes com infecção pelo HSV-1.

Quadro 11-1 **Taxas de Recorrência de Herpes Genital durante o Primeiro Ano após o Primeiro Episódio Sintomático de Infecção pelo HSV-2**

89% têm pelo menos 1 recorrência
38% têm mais de 6 recorrências
20% têm mais de 10 recorrências

Nenhuma ou 1 recorrência

26% das mulheres
8% dos homens

Mais de 10 recorrências

14% das mulheres
26% dos homens

Os pacientes que tiveram infecção primária grave tiveram quase que duas vezes mais recidivas e um tempo menor para a primeira recorrência em comparação com aqueles que apresentam primeiros episódios mais curtos.

De Benedetti J et al: *Ann Intern Med* 121:847, 1994.
PMID 7978697

A frequência de reativação diminui ao longo do tempo na maioria dos pacientes. Noventa e cinco por cento dos pacientes com HSV-2 apresentam recorrências, com um tempo médio para a primeira recorrência de aproximadamente 50 dias. As taxas de recorrência em pacientes com sintomas com um primeiro episódio sintomático de infecção genital por HSV-2 estão documentadas no Quadro 11-1. Cinquenta por cento dos pacientes com HSV-1 primário apresentam surtos recorrentes, e o tempo médio para a primeira repetição é de 1 ano.

A média das taxas de recorrência no primeiro ano é um (HSV-1) e cinco (HSV-2) por ano em pacientes com infecção adquirida recentemente. Pacientes infectados com HSV-2, que foram observados por mais de 4 anos, tiveram redução média de duas recorrências entre os 1º e 5º anos. No entanto, 25% destes pacientes tiveram um aumento de pelo menos uma recorrência em 5 anos. A diminuição das recidivas nos pacientes que nunca receberam terapia supressora foi semelhante durante períodos sem tratamento nos pacientes que receberam terapia supressora.

LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA. A frequência de recorrência varia com a localização anatômica e o tipo de vírus. A frequência das recorrências de herpes por HSV-2 genital é maior que a infecção orolabial por HSV-1. As recorrências das infecções orais por HSV-1 são mais frequentes do que aquelas das infecções genitais por HSV-1. As infecções genitais por HSV-2 ocorrem seis vezes mais do que as infecções genitais por HSV-1. A frequência de recorrência é menor para infecções orolabiais por HSV-2.

TRANSMISSÃO ASSINTOMÁTICA. A propagação assintomática do vírus é o principal modo de transmissão do herpesvírus. O parceiro infectado quase sempre desconhece a infecção pelo herpes. Os casais que estão cientes dos sinais e sintomas do herpes genital e tentam evitar o contato sexual com lesões em atividade apresentam risco substancial de transmissão do herpes genital ao parceiro não infectado. O tratamento com aciclovir diminui substancialmente, mas não elimina totalmente a propagação viral sintomática ou assintomática ou o potencial de transmissão.

INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA. A maioria das pessoas que têm evidências sorológicas de infecção com o HSV-2 é assintomática. A localização é desconhecida. O vírus não foi isolado do sêmen ou da uretra após a infecção primária. A propagação viral pode ocorrer a qualquer momento. A infecção subclínica assintomática ocorre mais comumente no primeiro ano após o episódio primário (especialmente nos primeiros 3 meses), durante o período prodrômico, na semana após uma recidiva sintomática, e em infecções por HSV-2 *versus* HSV-1.

A taxa de infecção subclínica do HSV nos indivíduos sem história relatada de herpes genital era semelhante àquela dos indivíduos com esta história (3,0% *versus* 2,7%).

Entre as mulheres com infecção genital pelo HSV-2, a infecção subclínica ocorreu em uma média de 2% nesses dias. A duração média da manifestação viral durante os episódios subclínicos foi de 1,5 dia, em comparação com 1,8 dia durante os episódios sintomáticos. As mulheres com recorrências sintomáticas frequentes também têm infecção subclínica frequente e podem estar em risco elevado de transmissão do HSV.

Prevenção

O vírus pode ser detectado nas lesões com erosão durante aproximadamente 5 dias após seu surgimento, mas o contato sexual deve ser evitado até a reepitelização completa. Os portadores do sexo masculino (uretra) e feminino (colo do útero) que não têm sintomas, possivelmente, podem transmitir a infecção a qualquer momento. O uso de espermicidas e preservativos deve ser recomendado para pacientes que tenham uma história de herpes genital recorrente. Para os parceiros sexuais em que ambos tiveram herpes genital, as medidas de proteção provavelmente não são necessárias, se ambos forem portadores do mesmo tipo de vírus (um parceiro infectou o outro) e sem lesões ativas. Lembre-se que ter herpes em uma área não é garantia de não adquirir a infecção em outro local. O contato deve ser evitado quando há presença de lesões ativas.

Um estudo mostrou que o uso de preservativo durante o ato sexual em mais de 25% dos casos estava associado à proteção contra a aquisição do HSV-2 para mulheres, mas não para os homens. Portanto, a identificação de casais heterossexuais, em que o parceiro masculino tem infecção por HSV-2 e a mulher é negativa para HSV-2, pode reduzir a transmissão do HSV-2 para mulheres.

Diagnóstico laboratorial

A sensibilidade de todos os métodos laboratoriais depende do estágio das lesões (a sensibilidade é maior nas lesões vesiculares do que nas lesões ulcerativas), se o paciente tem um primeiro episódio ou um episódio recorrente da doença (maior nos primeiros episódios) e se a amostra é de um paciente imunodeprimido ou imunocompetente (encontra-se mais antígeno nos pacientes imunodeprimidos). É fundamental documentar a infecção genital por herpes simples em mulheres grávidas e herpes cutâneo em recém-nascidos. Consequentemente, nesses casos, lesões vesiculares e com erosão suspeitas devem ser testadas ou cultivadas. Em todas as outras formas, a apresentação clínica é, em geral, tão característica que um diagnóstico preciso pode ser feito por inspeção. Uma série de procedimentos laboratoriais está disponível, se a confirmação for desejada.

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

A reação em cadeia da polimerase (PCR) rápida é o novo padrão ouro para detecção de HSV em amostras genitais. Vários laboratórios não utilizam culturas de células. Faz-se a coleta de uma amostra do colo do útero, reto, uretra, vagina ou de outros locais utilizando um *swab* para transporte de cultura (*swab* com alginato de cálcio na ponta, *swab* de algodão ou *swab* de transporte contendo gel não são aceitáveis para os exames de PCR). O volume da amostra é geralmente pequeno, com ensaios de PCR (0,5 m). As amostras são refrigeradas. Os resultados positivos são relatados como DNA detectado de herpes simples tipo 1 ou DNA de herpes simples tipo 2. O teste rápido fornece resultados no mesmo dia.

CULTURA

Alguns laboratórios deixaram de realizar culturas depois que a PCR rápida está disponível. A cultura viral pode distinguir HSV-1 de HSV-2. A amostra de cultura deve ser obtida a partir de lesões ativas durante a atividade viral que, em média, dura 4 dias. Cinquenta por cento dos resultados da cultura são negativos em lesões recorrentes. As vesículas e erosões úmidas produzem mais lesões que as erosões secas ou crostas. As vesículas são pontilhadas, e o líquido é absorvido no *swab*, que é então friccionado vigorosamente sobre a base da lesão.

Amostras do colo do útero são retiradas da endocérvice com o *swab*. Do ponto de vista do custo, a inserção de *swabs* separados provenientes de inúmeros locais anatômicos (colo do útero, úlceras vaginais, fissuras vaginais, ânus) em um frasco de cultura é a maneira mais eficiente de coletar amostras genitais de cultura viral.

As amostras são inoculadas em tubos de culturas de células e monitoradas microscopicamente para detecção de alterações morfológicas típicas (efeitos citopáticos por até 5 a 7 dias após inoculação para sensibilidade máxima). Os resultados podem estar disponíveis em 1 ou 2 dias.

EXAMES HISTOPATOLÓGICOS

Uma amostra para biopsia deve ser obtida a partir de uma vesícula íntegra. O quadro histológico é típico, mas não exclusivo para herpes simples.

Sorologia

Cerca de 50% a 90% dos adultos têm anticorpos para o HSV. Mais de 70% da população tem níveis de anticorpos que variam de 1:10 a 1:160; apenas 5% têm titulação superior a 1:160. Devido à alta incidência de anticorpos contra o herpes simples na população, o ensaio de uma única amostra de soro não é de grande valor.

SUBTIPAGEM

Existem dois sorotipos do HSV. Infecções pelo HSV-1 são principalmente orofaríngeanas; infecções genitais também podem ser causadas por esse sorotipo. Infecções pelo HSV-2 são principalmente genitais, mas também são detectados na boca.

HERPES VÍRUS SIMPLES TIPO 1. A soropositividade para HSV-1 geralmente está associada à infecção orolabial. A soropositividade do herpes vírus simples tipo 2 geralmente está associada à infecção genital. O HSV-1 é agora uma importante causa de herpes genital e está implicado em 5% a 30% de todos os casos de primeiros episódios. A proporção de HSV-1 entre infecções genitais iniciais por herpes é maior entre homens homossexuais (46,9%) do que entre mulheres (21,4%) e é a mais baixa entre os homens heterossexuais (14,6%). O sexo oral receptivo aumenta significativamente as chances de que infecções iniciais sejam por HSV-1 e não por HSV-2. O HSV-1 genital frequentemente pode ser adquirido através do contato com a boca do parceiro.

EXAMES SOROLÓGICOS TIPO ESPECÍFICOS

Os anticorpos tipo específicos e inespecíficos desenvolvem-se durante as primeiras semanas após a infecção e persistem indefinitivamente. Quase todas as infecções por HSV-2 são sexualmente adquiridas. Portanto, o anticorpo para HSV-2 indica infecção anogenital, mas a presença de anticorpos HSV-1 não distingue a infecção anogenital da orolabial.

Os ensaios incluem POCkit HSV-2; teste de Meridian Premier; HerpeSelect-1 ensaio imunoenzimático (ELISA) IgG ou HerpeSelect-2 ELISA IgG e HerpeSelect 1 e 2 Immunoblot IgG.

O ensaio POCkit HSV-2 é um teste *point-of-care* (realizado no consultório) que fornece resultados para anticorpos anti-HSV-2 do capilar sanguíneo ou do soro durante uma consulta clínica. Os outros ensaios são baseados em laboratórios. As sensibilidades destes exames para detecção de anticorpos anti-HSV-2 podem variar de 80% a 98%, e podem ocorrer resultados falsos-negativos, especialmente nas fases iniciais da infecção. As especificidades destes ensaios são superiores a 96%. Os resultados falso-positivos podem ocorrer especialmente em pacientes com baixa probabilidade de infecção por HSV. Portanto, a repetição do exame ou um teste de confirmação (p. ex., um ensaio immunoblot, se o exame inicial for um ELISA) pode ser indicado em algumas situações.

O Teste Rápido do POCkit HSV-2 proporciona resultados rápidos (6 minutos). Ele determina a soropositividade para HSV-2 e não pode testar para anticorpos anti-HSV-1. Com o teste Meridian Premier, uma amostra de sangue é enviada para o laboratório. Os testes Meridian Premier podem detectar ambos os anticorpos tipo-específicos anti-HSV, HSV-1 e HSV-2. Com os testes Premier, a soroconversão para HSV-2 pode levar até 4 meses; portanto, resultados negativos devem ser confirmados com análise Western blot ou uma amostra tardia de soro deve ser testada se houver suspeita de soroconversão.

INDICAÇÕES PARA O EXAME

Infecções subclínicas ou não reconhecidas são mais bem diagnosticadas através de exames de anticorpos tipo específicos.

GESTANTES. Considerar o teste em mulheres grávidas que correm risco de contrair herpes no terceiro trimestre. Estas são as mulheres sem histórico de herpes genital, cujo parceiro está comprovadamente infectado ou é soropositivo. A infecção do recém-nascido é mais comum quando a infecção primária se desenvolve no final da gravidez. A transmissão do herpes ao recém-nascido durante o nascimento resulta em herpes neonatal, com resultados devastadores.

Uma mulher grávida soronegativa poderia ser identificada e aconselhada a evitar a transmissão durante o terceiro trimestre. Uma mulher HSV-2-soropositiva pode ser informada de que seu risco de transmissão para o feto é baixo e que a maioria das pacientes pode ter um parto vaginal. Se uma mulher é totalmente soronegativa e seu parceiro é positivo para HSV-1, eles devem ser instruídos a evitar contato oral-genital e genital-genital no último trimestre, pois o HSV-1 é responsável por até 30% dos casos de herpes neonatal. Avaliar a terapia supressora para homens soropositivos que não estejam dispostos a abster-se ou usar preservativos.

CASAIS MONOGÂMICOS. Os resultados do exame podem ser usados para aconselhar casais em relações monogâmicas nas quais um dos parceiros tem evidências clínicas ou sorológicas de herpes. Os testes sorológicos podem identificar parceiros em risco. Muitas pessoas não sabem de sua infecção. Explique os riscos quando um dos parceiros tem anticorpos e o outro não. Orientar os pacientes sobre a frequência de transmissão, infecção assintomática, preservativos e terapia supressora.

DIAGNÓSTICO DE ERUPÇÕES GENITAIS RECORRENTES. O teste pode ser utilizado para diagnosticar ou descartar o diagnóstico de herpes genital como causa de erupção genital recorrente quando o diagnóstico não pode ser feito por outros meios. Os pacientes com erupções genitais recorrentes frequentemente apresentam-se depois que o vírus já não pode ser cultivado. A presença de anticorpos anti-HSV-2 fornece a evidência de infecção. A ausência de soropositividade exclui herpes genital. Alguns pacientes com história clínica e que foram diagnosticados como herpes genital são surpreendidos ao descobrir que eles não têm evidência sorológica de infecção. Um resultado soropositivo para HSV-1 ou HSV-2 não determina se a infecção é orolabial ou genital. As culturas virais são necessárias para confirmar o diagnóstico. O HSV-1 recorre com menos frequência que o HSV-2; portanto, a tipagem ajuda a determinar o prognóstico.

IDENTIFICAÇÃO DO VÍRUS DO HERPES SIMPLES COMO FATOR DE RISCO PARA TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA. O teste pode ser usado para identificar a infecção por HSV-2 em pacientes com alto risco de aquisição do HIV. As úlceras genitais por HSV facilitam a transmissão do HIV através do rompimento da mucosa. Linfócitos CD4+ em lesões herpéticas são alvos para fixar a entrada do HIV. Avaliar terapia supressora para pessoas soropositivas em risco de contrair o HIV.

Implicações psicossociais

O herpes é uma doença benigna, que tem um impacto psicossocial tremendo. O médico sensível está ciente do espectro de sintomas que podem ocorrer e deve oferecer apoio emocional, especialmente no momento do diagnóstico inicial. A reação do paciente no início é de choque emocional e, então, uma busca desesperada pela cura. Uma sensação de solidão e isolamento ocorre depois que o paciente se torna consciente de que a doença é crônica e incurável. A ansiedade gera preocupações ao se estabelecer relacionamentos e que a satisfação sexual, o casamento e a reprodução normal podem não ser possíveis. Há redução da autoestima, isolamento social, ansiedade e relutância em iniciar relacionamentos íntimos. O desejo sexual persiste, mas há um medo de iniciar relacionamentos sexuais e uma inibição da expressão sexual. Estes problemas emocionais parecem ser piores nas mulheres do que nos homens. Uma minoria de pacientes apresenta agravamento da depressão em cada reincidência; em todos os aspectos de suas vidas são afetados, incluindo o desempenho no trabalho. A recidiva da doença pode agora ser controlada por administração oral diária de medicamentos antivirais, como o aciclovir. Este fármaco tem melhorado significativamente a qualidade de vida para muitas das vítimas do herpes.

Tratamento do herpes genital (diretrizes dos CDC)

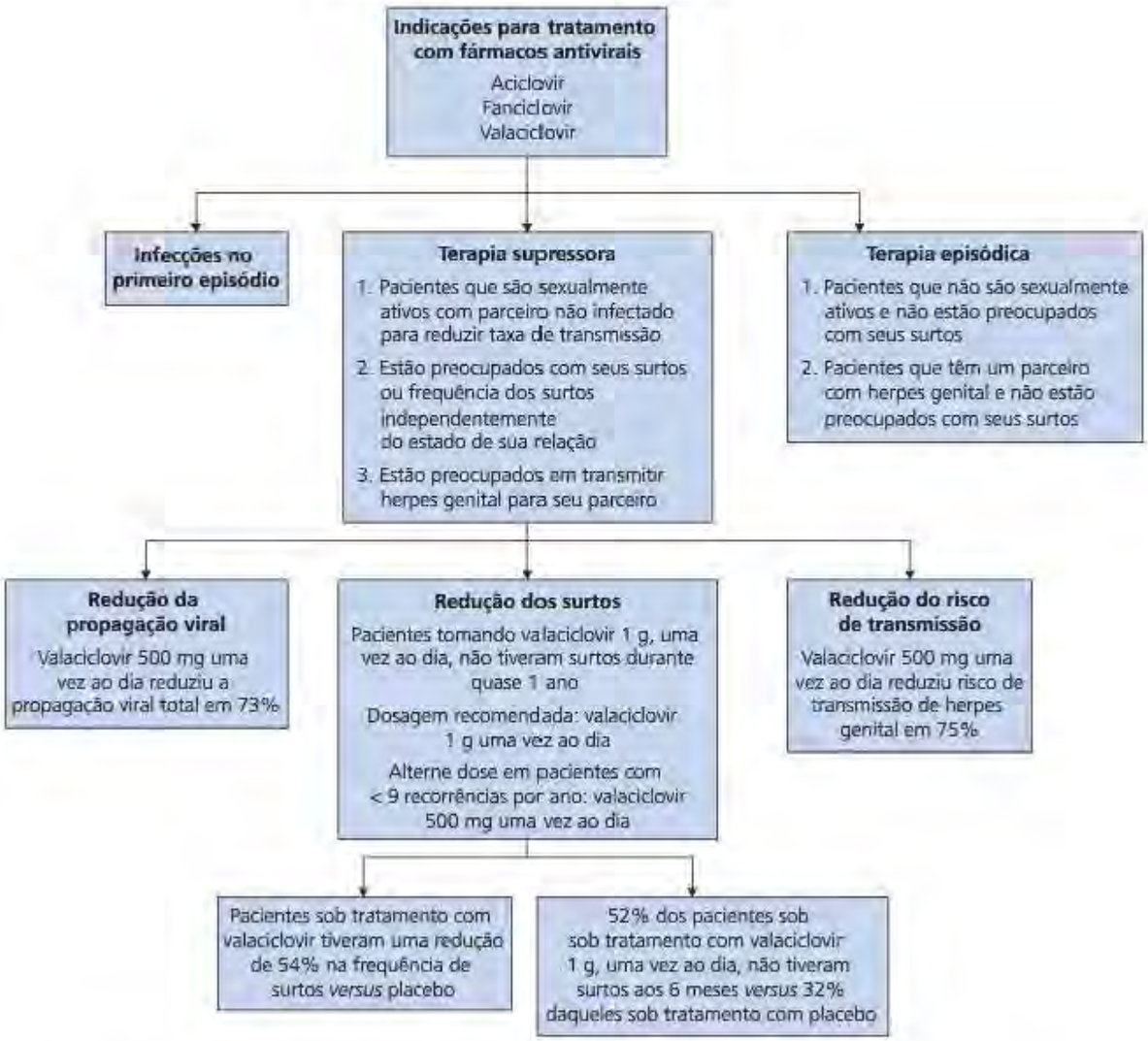
A medicação oral antiviral e o aconselhamento são os principais pilares do tratamento. Fármacos antivirais sistêmicos controlam parcialmente os sinais e sintomas. Eles não erradicam o vírus latente ou afetam o risco, a frequência ou a gravidade das recorrências depois que o fármaco é interrompido. Os fármacos antivirais tópicos oferecem benefício mínimo.

A Figura 11-24 resume as indicações e os efeitos do tratamento.

FÁRMACOS

Três medicamentos antivirais são eficazes: aciclovir, valaciclovir e fanciclovir. O valaciclovir é um éster de valina do aciclovir com maior absorção após a administração oral. O fanciclovir, um fármaco precursor do penciclovir, também tem alta biodisponibilidade oral. A terapia tópica com aciclovir é menos eficaz do que o

TRATAMENTO DO HERPES GENITAL



2006 Diretrizes dos CDC de recomendações para aconselhamento:

1. Oriente sobre o potencial para episódios recorrentes, propagação viral assintomática e risco de transmissão sexual.
2. Pessoas com primeiro episódio de HG devem ser alertadas sobre o fato de que a terapia diária supressora está disponível e é eficaz e que a terapia episódica, algumas vezes, é útil em encurtar a duração dos episódios recorrentes.
3. Transmissão sexual de HSV pode ocorrer durante períodos assintomáticos. O risco de transmissão sexual de HSV pode ser reduzido pelo uso diário de valaciclovir pela pessoa infectada.
4. Todas as pessoas com herpes genital devem evitar contato sexual quando já há presença de lesões e/ou sintomas.

Figura 11-24

Tabela 11-1 Tratamento do Herpes Genital (Oral)

Condição	Imunocompetente	Imunocomprometido (pessoas infectadas pelo HIV)
Herpes genital primário	Aciclovir 200 mg cinco vezes/dia, por 7-10 dias Aciclovir 400 mg três vezes/dia, por 7-10 dias Valaciclovir 1 g duas vezes/dia, por 7-10 dias Fanciclovir 250 mg três vezes/dia, por 7-10 dias	
Herpes genital recorrente (terapia episódica)	Aciclovir 400 mg três vezes/dia, por 5 dias Aciclovir 800 mg duas vezes/dia, por 5 dias Aciclovir 800 mg três vezes/dia, por 2 dias Valaciclovir 500 mg duas vezes/dia, por 3 dias Valaciclovir 1 g uma vez ao dia, por 5 dias Fanciclovir 125 mg duas vezes/dia, por 5 dias Fanciclovir 1.000 mg duas vezes/dia, por 1 dia	Aciclovir 400 mg três vezes/dia, por 5-10 dias Valaciclovir 1 g duas vezes/dia, por 5-10 dias Fanciclovir 500 mg duas vezes/dia, por 5-10 dias
Herpes genital recorrente (terapia supressora de longo prazo)	Aciclovir 400 mg duas vezes/dia Valaciclovir 500 mg uma vez ao dia, por < 9 episódios/ano Valaciclovir 1 g uma vez ao dia, por > 10 episódios/ano Fanciclovir 250 mg duas vezes/dia	Aciclovir 400-800 mg duas ou três vezes/dia Valaciclovir 500 mg duas vezes/dia Fanciclovir 500 mg duas vezes/dia
Doença grave	Aciclovir 5-10 mg/kg/peso corporal IV 8/h	

Diretrizes dos *Disease Control and Prevention Guidelines*, 2006.

fármaco sistêmico, e seu uso é desencorajado. O aciclovir, valaciclovir e fanciclovir reduzem a duração da multiplicação viral, o tempo de cicatrização e o desenvolvimento de novas lesões. As dosagens estão listadas na Tabela 11-1.

PRIMEIRO EPISÓDIO DE HERPES GENITAL

Muitos pacientes com primeiro episódio de herpes apresentam manifestações clínicas leves, mas os sintomas graves ou prolongados desenvolvem-se mais tarde. Portanto, a maioria dos pacientes com herpes genital inicial deve receber terapia antiviral. O aconselhamento com relação à história natural do herpes genital, transmissão sexual e perinatal e os métodos para reduzir a transmissão é essencial. Cerca de 5% a 30% dos casos de primeiro episódio de herpes genital são causados pelo HSV-1, mas as recorrências clínicas são muito menos frequentes para as infecções genitais pelo HSV-1 do que pelo HSV-2. Portanto, a identificação do tipo de cepa infectante tem importância prognóstica e pode ser útil para fins de aconselhamento. Os esquemas de tratamento recomendados são mostrados na Tabela 11-1.

COMPRESSAS FRIAS

Erosões extensas na vulva e no pênis podem ser tratadas com água fria, nitrato de prata a 0,5% ou compressas de Burow por 20 minutos, várias vezes ao dia. Este tratamento local eficaz reduz edema e inflamação, macera e desbrida a crosta e o material purulento e alivia a dor. As pernas podem ser apoiadas com almofadas sob os joelhos para expor os tecidos inflamados e promover a secagem.

ACONSELHAMENTO

O aconselhamento é um aspecto importante do tratamento. Embora o aconselhamento inicial possa ser fornecido na primeira consulta, os pacientes beneficiam-se do aprendizado

Quadro 11-2 **Aconselhamento de Pacientes com Herpes Genital**

- Explique a história natural da doença, com ênfase no potencial de episódios recorrentes, propagação viral assintomática e transmissão sexual.
- Aconselhe a necessidade de abstinência de atividade sexual quando as lesões ou sintomas prodrômicos estiverem presentes e o paciente informar aos parceiros sexuais que tem herpes genital. O uso de preservativos durante todas as exposições sexuais com parceiros sexuais novos ou não infectados deve ser incentivado.
- A transmissão sexual do HSV pode ocorrer durante os períodos assintomáticos. A propagação viral é mais frequente em pacientes que têm infecção genital pelo HSV-2 do que pelo HSV-1 e em pacientes que tiveram herpes genital por menos de 12 meses.
- Mulheres em idade reprodutiva que têm herpes genital devem informar os prestadores de cuidados de saúde que cuidam delas durante a gravidez sobre a infecção pelo HSV.
- A terapia antiviral episódica durante episódios recorrentes pode encurtar a duração das lesões.
- A terapia antiviral supressora pode melhorar ou evitar surtos recorrentes e evitar a transmissão assintomática.

sobre os aspectos crônicos da doença depois que a doença aguda desaparece. Forneça informações aos pacientes como apresentadas no Quadro 11-2.

EPISÓDIOS RECORRENTES PELO HERPES VÍRUS SIMPLES

A maioria dos pacientes com o primeiro episódio de infecção genital pelo HSV-2 terá episódios recorrentes. A terapia antiviral episódica ou supressora pode encurtar a duração das lesões ou atenuar recorrências. O tratamento é mais eficaz quando iniciado durante o pródromo ou em um período de 1 dia após o surgimento das lesões. O tratamento episódico iniciado pelo paciente é mais eficaz do que o tratamento iniciado pelo provedor de saúde em reduzir o tempo de cicatrização nas infecções genitais por HSV recorrentes. Se o tratamento episódico da recidiva for escolhido, o paciente deve receber terapia antiviral ou uma receita para o medicamento, de modo que o tratamento seja iniciado no primeiro sinal de pródromo ou de lesões genitais.

TERAPIA SUPRESSORA DIÁRIA

A decisão de iniciar a terapia supressora contínua é subjetiva e baseia-se na frequência e gravidade das recidivas e nos fatores psicossociais. A terapia supressora diária contínua reduz significativamente, mas não suprime completamente a quantidade de infecção assintomática e de surtos clínicos. Portanto, não se sabe até que ponto a terapia supressora pode prevenir a transmissão do HSV. A terapia supressora diária reduz a frequência das recorrências do herpes genital em 75% entre os pacientes que apresentam recorrência frequente (ou seja, seis ou mais recorrências por ano). A segurança e eficácia foram documentadas em pacientes que recebem terapia diária com aciclovir por até 6 anos, e com o valaciclovir e fanciclovir por 1 ano.

A terapia supressora não foi associada ao surgimento de resistência ao aciclovir clinicamente significativa nos pacientes imunocompetentes. Após 1 ano de terapia supressiva contínua, a descontinuação da terapia deve ser discutida com o paciente para avaliar a adaptação psicológica do paciente ao herpes genital e a taxa de episódios recorrentes, uma vez que a frequência das recorrências diminui ao longo do tempo em muitos pacientes. Pacientes com histórico inferior a 10 recorrências por ano são tratados de maneira eficaz com 500 mg de valaciclovir uma vez por dia. Um grama de valaciclovir, uma vez por dia, ou 400 mg de aciclovir, duas vezes ao dia, é mais eficaz em pacientes com mais de 10 recorrências por ano. Esquemas de uma vez por dia oferecem uma opção útil para pacientes que necessitam de terapia supressora para o tratamento do herpes genital.

LUBRIFICAÇÃO

Pomadas oclusivas, tais como vaselina, não devem ser aplicadas em lesões erosadas. Loções hidratantes leves para o corpo são suavizantes, quando a inflamação diminui e os tecidos secam.

As mulheres com múltiplas lesões erosadas nos grandes e pequenos lábios apresentam enorme desconforto ao urinar. A dor pode ser evitada sentando-se em uma banheira com água e separando os lábios para urinar.

Herpes simples genital durante a gravidez

A maioria das mães de bebês que adquirem o herpes neonatal não tem histórias clinicamente evidentes de herpes genital. Muitas infecções neonatais resultam de infecção viral assintomática do colo do útero após um episódio primário de HSV genital no terceiro trimestre. O risco de transmissão para o recém-nascido de uma mãe infectada é elevado (30% a 50%) entre as mulheres que adquirem herpes genital próximo da época do parto e é baixa (< 1%) entre mulheres com histórico de herpes recorrente ao termo ou que adquirem HSV genital durante a primeira metade da gravidez. No entanto, como o herpes genital recorrente é muito mais comum do que a infecção inicial pelo HSV durante a gravidez, a proporção de infecções neonatais por HSV adquiridas de mães com herpes recorrente permanece elevada. A prevenção de herpes neonatal depende tanto em prevenir a aquisição da infecção pelo HSV genital durante a gravidez tardia quanto em evitar a exposição do bebê às lesões herpéticas durante o parto.

COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ

A aquisição de herpes genital durante a gravidez tem sido associada ao aborto espontâneo, prematuridade e herpes congênito e neonatal. Dois por cento ou mais das mulheres suscetíveis adquirem a infecção pelo HSV durante a gravidez. A infecção com soroconversão sanada antes do trabalho de parto não foi associada a um aumento da morbidade neonatal ou a quaisquer casos de infecção congênita por herpes, mas a infecção adquirida pouco antes do parto é associada a herpes neonatal e morbidade perinatal.

TRIAGEM E TRATAMENTO PRÉ-NATAL

A maioria dos recém-nascidos adquire a infecção pelo contato com secreções genitais infectadas durante o parto de uma mãe assintomática que adquiriu um primeiro episódio de herpes genital próximo ao período do trabalho de parto. A maioria dos casos de primeiro episódio de herpes genital durante a gravidez não é reconhecida. Alguns especialistas recomendam teste sorológico de HSV para HSV-1 e HSV-2 na primeira consulta pré-natal. Esta identificaria os pacientes já infectados e aqueles em risco para a aquisição de herpes genital. As mulheres grávidas que não estão infectadas com o HSV-2 são aconselhadas a evitar as relações sexuais durante o terceiro trimestre com homens que tenham herpes genital. As mulheres grávidas que não estão infectadas com o HSV-1 devem ser aconselhadas a evitar exposição genital ao HSV-1 durante o terceiro trimestre (p. ex., cunilíngua com um parceiro com herpes oral e relação vaginal com um parceiro com infecção genital pelo HSV-1). A profilaxia antiviral com aciclovir pode ser considerada no final da gravidez para as mulheres com história conhecida de herpes genital.

PREVENÇÃO

A prevenção de herpes neonatal deve enfatizar a aquisição da infecção genital pelo HSV durante o final da gravidez. Mulheres suscetíveis, cujos parceiros têm infecção oral ou genital pelo HSV, ou aquelas cujo estado de infecção dos parceiros sexuais é desconhecido, devem ser aconselhadas a evitar contato sexual genital

ou oral sem proteção durante o final da gravidez ou fazer uso de terapia supressora com um antiviral oral (Quadro 11-2).

TERAPIA ANTIVIRAL

A segurança do tratamento sistêmico com aciclovir e valaciclovir em mulheres grávidas não foi estabelecida. Achados atuais não indicam um risco aumentado de defeitos importantes ao nascimento após o tratamento com aciclovir. O primeiro episódio clínico de herpes genital durante a gravidez pode ser tratado com aciclovir oral. O tratamento com aciclovir próximo à época do parto diminui a incidência de lesões ativas, reduzindo assim a taxa de partos cesáreos entre mulheres que apresentam herpes genital de recorrência frequente ou recém-adquirido. A administração rotineira de aciclovir para as mulheres grávidas que possuem história de herpes genital recorrente não é recomendada pela maioria dos médicos.

CULTURAS VIRAIS

Os resultados da cultura viral durante a gravidez não preveem a infecção viral no momento do parto, e estas culturas não são indicadas rotineiramente.

MANEJO NO TRABALHO DE PARTO

No início do trabalho de parto, todas as mulheres devem ser examinadas e cuidadosamente questionadas sobre se possuem sintomas de herpes genital. Os bebês de mulheres que não têm sinais ou sintomas de infecção por herpes genital ou seu pródromo podem nascer por via vaginal. Um estudo não apoia a política de parto cesáreo em caso de infecção materna recorrente por herpes simples no momento do parto. Se uma mulher apresenta seu primeiro ataque de infecção genital pelo HSV por volta da época do parto, o risco de que seu recém-nascido adquira uma infecção pelo HSV é alto. Nesta circunstância, um parto cesáreo provavelmente é mais prudente. O parto cesáreo, em que as membranas amnióticas estão íntegras ou foram rompidas há menos de 4 horas, é recomendado para aquelas mulheres que apresentam evidências clínicas de lesões ativas de herpes no colo do útero ou vulva, no momento do parto.

O parto abdominal não elimina completamente o risco de infecção por HSV em recém-nascidos. Os bebês expostos ao HSV durante o parto, como comprovado pelo isolamento do vírus ou presumido pela observação de lesões, devem ser cuidadosamente observados. Algumas autoridades recomendam que as crianças sejam submetidas a culturas das mucosas para detectar infecção pelo HSV antes do desenvolvimento dos sinais clínicos. Os dados disponíveis não sustentam o uso rotineiro de aciclovir para bebês assintomáticos expostos durante o parto através de um canal vaginal infectado, pois o risco de infecção na maioria dos recém-nascidos é baixo. No entanto, crianças nascidas de mulheres que adquiriram herpes genital próximo da época do parto estão sob alto risco de herpes neonatal e alguns especialistas recomendam o tratamento com aciclovir para essas crianças. Essas gestações e estes recém-nascidos devem ser tratados após consulta a um especialista. Todas as crianças que têm evidência de herpes neonatal devem ser imediatamente avaliadas e tratadas com aciclovir sistêmico.

Infecção neonatal pelo vírus herpes simples

A infecção neonatal é grave, mas rara. Cerca de metade dos bebês infectados nasce prematuramente, o que levanta a questão sobre se a reativação pode desencadear o início precoce do trabalho de parto. A taxa de mortalidade é de aproximadamente 50% na ausência de tratamento, e muitos dos sobreviventes têm complicações oculares ou neurológicas. A maioria dos recém-nascidos infectados é exposta ao vírus durante o parto vaginal, mas a infecção pode ocorrer no útero, por infecção transplacentária ou ascendente, ou após o nascimento, a partir de familiares ou auxiliares. Muitas das infecções resultam da infecção viral assintomática no colo do útero após um episódio primário de HSV genital no terceiro trimestre. As pápulas HSV-positivas podem estar presentes na pele ao nascimento. Os bebês nascidos de mulheres que tenham uma infecção primária ativa por HSV passam por um risco de aproximadamente 50% de adquirir uma infecção. A transmissão do HSV em recém-nascidos pode ocorrer através do contato com profissionais de saúde infectados ou membros da família no período pós-parto. Quase 10% das infecções são atribuíveis à exposição pós-natal ao HSV.

O HSV-2 é responsável por quase 70% dos casos de herpes neonatal, sendo que a maioria é decorrente da infecção viral assintomática intraparto nas mães sem quaisquer sinais ou sintomas de herpes genital.

SINAIS CLÍNICOS

O diagnóstico de HSV neonatal deve ser suspeitado em qualquer recém-nascido com irritabilidade, letargia, febre ou alimentação precária na primeira semana de vida. Os sinais clínicos de infecção em recém-nascidos geralmente estão presentes entre 1 e 7 dias de vida. As infecções neonatais são clinicamente classificadas de acordo com a extensão da doença, como segue: (1) infecções da pele, olhos e boca (POB) (17%); (2) infecção do sistema nervoso central (SNC) (encefalite) – encefalite neonatal pode incluir infecções de POB (32%); e (3) infecção disseminada envolvendo vários órgãos, causando hepatite, pneumonite, coagulopatia intravascular ou encefalite (39%). O SNC também pode estar envolvido nas infecções disseminadas. Uma minoria significativa de pacientes não tem vesículas na pele à apresentação, e as vesículas não se desenvolvem durante a doença aguda pelo HSV.

A progressão para infecção sistêmica das vesículas cutâneas isoladas pode ocorrer em questão de dias. A idade média ao diagnóstico é de 12,8 dias, mas no momento do diagnóstico estes bebês já apresentavam os sintomas há uma média de 5 dias. Este atraso no diagnóstico coloca a criança em grande risco de doenças internas, que podem ser prevenidas com a terapia antiviral, se o tratamento for iniciado quando há presença apenas de doença cutânea. A infecção pode ser restrita à pele, olhos ou boca, ou acometer o sistema nervoso central ou órgãos viscerais.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito através da cultura de sangue, líquido cerebroespinal, urina e líquido dos olhos, nariz e mucosas. O vírus do herpes simples foi detectado mais cedo e com frequência em *swabs* faríngeos (em um terço no segundo ao quinto dias após o nascimento).

PROGNÓSTICO

Um grande estudo colaborativo não apresentou óbitos entre os bebês com infecção localizada por HSV. A taxa de mortalidade foi de 57% em recém-nascidos com infecção disseminada e de 15% em recém-nascidos com encefalite. Portanto, o mais importante previsor de morte é o envolvimento visceral. O risco de morte foi maior nos recém-nascidos que estavam em coma ou quase em coma, tinham coagulopatia intravascular disseminada ou eram prematuros. Em bebês com doença disseminada, a pneumonite por HSV foi associada à maior mortalidade. Nos sobreviventes, a morbidade foi mais frequente em crianças com encefalite, infecção disseminada, convulsões ou infecção com o HSV tipo 2. Com infecção pelo HSV limitada à pele, olhos ou boca, a presença de três ou mais vesículas recorrentes foi associada a um risco aumentado de comprometimento neurológico em comparação com duas recorrências ou menos. A morte é incomum quando a doença está restrita à pele, mas ocorre em 15% a 50% dos casos de doença cerebral e disseminada, mesmo com terapia antiviral. Apesar da terapia antiviral, há evidências de deficiência em aproximadamente 10% das crianças e debilidade em mais de 50% com doença do SNC e visceral.

Bebês com doença cutânea, ocular e oral por HSV-1 evoluem melhor do que aqueles com envolvimento cutâneo associado a HSV-2. Os bebês com encefalite associada a HSV-1 sofrem menos morbidade neurológica em comparação com aqueles com infecção pelo HSV-2. A doença por HSV-1 disseminada leva a sequelas mais significativas do que o HSV-2.

Estratégias para reduzir o risco de transmissão neonatal estão listadas no Quadro 11-3.

TRATAMENTO

A instituição precoce da terapia antiviral é crucial para o desfecho da doença.

A identificação precoce de lesões da pele é fundamental para o desfecho de infecções que se originam na pele. Noventa por cento dos bebês com lesões cutâneas herpéticas iniciais tratados com 30 mg/kg/dia de aciclovir não tiveram nenhuma sequela.

Todos os bebês que apresentam evidências de herpes neonatal devem ser prontamente tratados com aciclovir sistêmico. O tratamento recomendado para crianças tratadas para herpes neonatal conhecido ou suspeito é com aciclovir 20 mg/kg de peso corporal por via intravenosa a cada 8 horas por 21 dias para doença disseminada e do SNC, ou 14 dias para doença limitada à pele e mucosas.

Quadro 11-3 **Estratégias para Reduzir o Risco de Transmissão Neonatal**

1. Obtenha a história de HSV de gestantes e parceiros.
2. Um homem soropositivo para HSV-2 e uma mulher soronegativa para HSV-2 devem considerar abstinência sexual, uso de preservativos ou medicamentos antivirais profiláticos.
3. Suprima a reativação do HSV com antivirais; este tratamento é recomendado a partir de 36 semanas de gestação em mulheres soropositivas para HSV-2 com alto risco de um surto de HSV ativo no momento do trabalho de parto.
4. Forneça tratamento antiviral para as mulheres grávidas com um surto genital primário ativo ou recidivante próximo ou no momento do parto.
5. Deve haver abstinência de sexo oral entre uma mulher soronegativa para HSV-1 e um homem soropositivo para HSV-1 ou um parceiro do sexo masculino com lesões orais ativas durante o último trimestre.
6. Administre cobertura oclusiva em lesões não genitais por HSV antes do parto vaginal.
7. Partos cesáreos são considerados quando uma mãe tem herpes genital primário ou surtos sintomáticos próximos ou na época do parto.
8. Parto cesáreo provavelmente não se justifica na ausência de lesões ativas de herpes genital recorrente e na presença de anticorpos transplacentários maternos protetores.

Adaptado de Fatahzadeh M, Schwartz RA: Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management, *J Am Acad Dermatol* 57(5):737-763, 2007. *PMID: 17939933*

SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é o estágio final da infecção pelo HIV. A doença provoca um profundo defeito na imunidade mediada pelas células, o que produz complicações pelas infecções oportunistas e processos neoplásicos. O evento inicial é uma infecção por HIV sintomática ou assintomática. A infecção pode não ser aparente por meses ou anos. Em um número indeterminado de pacientes, os sintomas surgem e a doença progride para AIDS. As infecções internas são a principal causa de morte. Elas podem ser controladas, mas raramente são curáveis. A maioria resulta de reativação de organismos previamente adquiridos. As infecções concomitantes ou consecutivas com um organismo diferente são habituais. As infecções são graves e comumente disseminadas.

Patogenia do vírus da imunodeficiência humana

O HIV é um retrovírus. Os retrovírus carregam um ácido ribonucleico (RNA) de polaridade positiva e usam uma enzima de polimerase do ácido desoxirribonucleico (DNA) chamada transcriptase reversa para converter RNA viral em DNA. Isso inverte o processo normal de transcrição pelo qual o DNA é convertido em RNA; por isso o termo retrovírus. O HIV fixa-se em um local de receptor de proteína (CD4) na superfície dos linfócitos CD4+, penetra na célula e expõe seu núcleo de RNA; então, a transcriptase reversa converte RNA viral em DNA, que se torna parte do genoma do hospedeiro. Novas partículas virais são produzidas durante a divisão celular normal e linfócitos CD4+ são destruídos. Ocorre um ciclo repetitivo de ativação imune e depuração parcial do vírus, e reinfecção das células imunológicas por replicação do vírus. Cada componente do sistema imunológico tenta impedir a doença, mas não consegue. Componentes do sistema imunológico desgastam-se ou são destruídos, levando à imunossupressão grave e progressão da doença por HIV para AIDS e morte. O sistema imunológico produz citocinas que têm um efeito inflamatório que promove a propagação da infecção pelo HIV e a penetração do HIV em vários tipos de células.

DESTRUIÇÃO DE LINFÓCITOS T CD4+ LEVA À INFECÇÃO

HIV ataca seletivamente os linfócitos CD4+ auxiliares/indutores, diminui seu número e interfere em sua função. Os linfócitos T CD4+ são responsáveis, essencialmente, pela modulação de toda a resposta imune. Ocorre linfopenia devido aos números reduzidos de linfócitos T CD4+. Infecções normalmente controladas pela imunidade celular ocorrem com frequência significativamente aumentada.

INFECÇÃO INICIAL PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O período de incubação é desconhecido, mas tem sido estimado em 3 a 6 semanas. Uma síndrome aguda semelhante à mononucleose desenvolve-se em 50% a 70% dos pacientes, aproximadamente 3 a 6 semanas após a infecção inicial. Há febre, mialgia, artralgia, faringite e uma erupção eritematosa difusa que consiste em máculas de 0,5 a 2,0 cm de diâmetro. Os sintomas desaparecem espontaneamente dentro de 8 a 12 dias. A soroconversão pode ocorrer em um período de 1 semana a 3 meses, e depois há um declínio drástico na viremia. As células CD4+ permanecem em um nível normal de mais de 500/mm^3, e o paciente não tem sintomas. Após a infecção inicial, a viremia pode persistir por toda a vida.

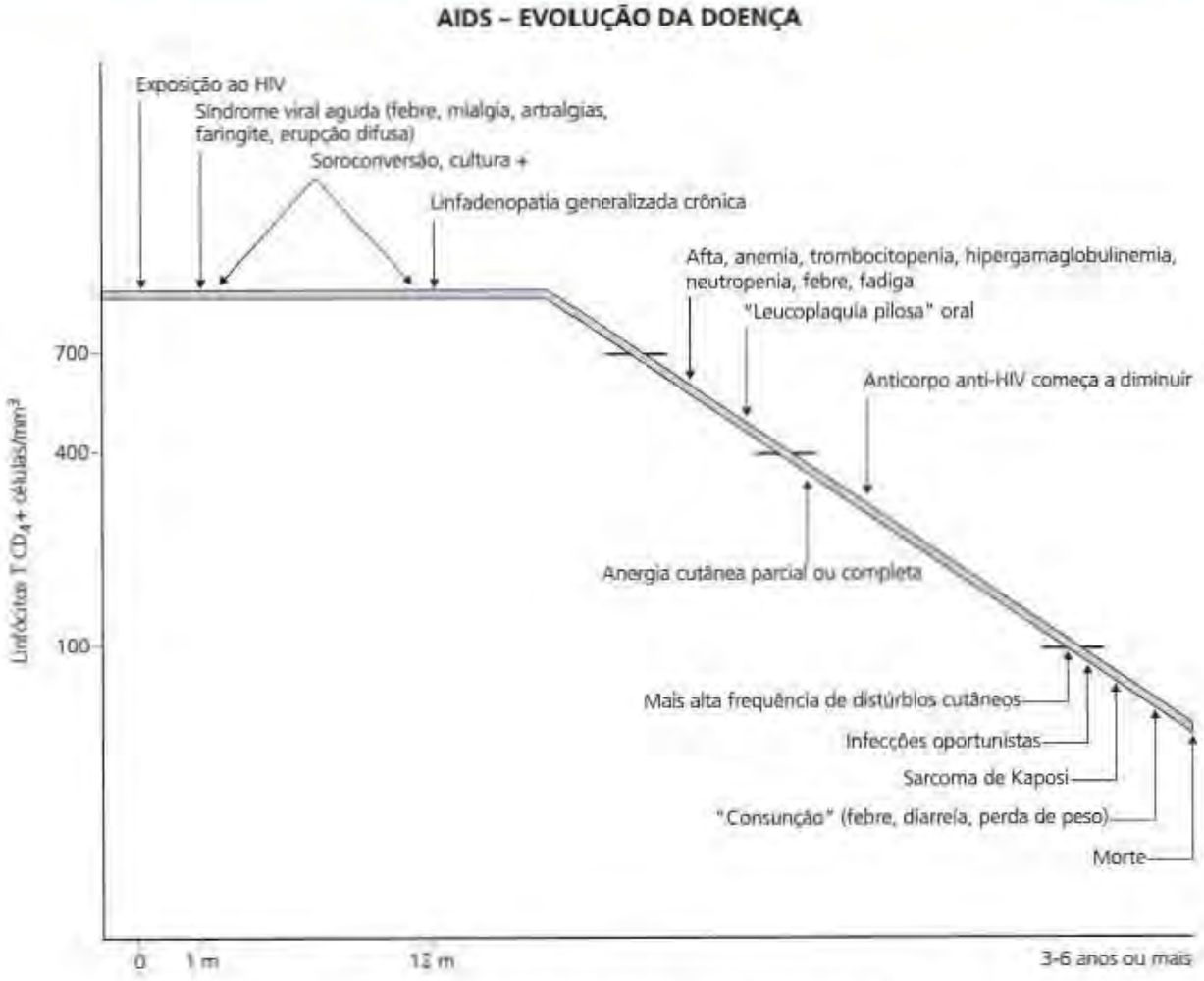
EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Após a infecção primária, a disseminação do vírus e o surgimento da imunidade específica para o HIV, a maioria dos pacientes tem um período de "latência clínica" que dura anos (Fig. 11-25). A apresentação clínica de pacientes com infecções pelo HIV varia de assintomática, passando por linfadenopatia generalizada crônica, até eficiência subclínica e clínica das células T. Existe uma forte associação entre o desenvolvimento de doenças oportunistas ameaçadoras da vida e o número absoluto de linfócitos T CD4+. À medida que o número de linfócitos T CD4+ diminui, aumenta o risco e a gravidade das doenças oportunistas. O Sistema de Classificação Revisado dos Centers for Disease Control and Prevention para a infecção por HIV categoriza as pessoas com base em condições clínicas associadas à infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T CD4+. As medições de linfócitos T CD4+ são utilizadas para orientar o tratamento clínico e terapêutico.

PROGRESSÃO PARA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Os pacientes apresentam inúmeros sintomas durante a progressão da doença. Eles apresentam sintomas constitucionais prolongados, como fadiga crônica, sudorese noturna, febre, perda de peso e diarreia. Eles frequentemente têm manifestações clínicas de disfunção de células T, como doença da mucosa (candidíase oral, leucoplasia pilosa) e doenças dermatológicas (herpes simples/zóster, infecções por fungos).

A AIDS é o estágio final da infecção pelo HIV. É caracterizada por uma variedade de tumores incomuns e infecções oportunistas. Parece haver um espectro da doença e a sobrevida a longo prazo parece ser possível com esquemas farmacológicos novos.



Nota: A história natural da infecção por HIV é altamente variável.
Este gráfico mostra relações aproximadas de sinais e sintomas.

Figura 11-25

Diagnóstico

Em adultos, o diagnóstico é feito com testes sorológicos (ELISA) e é confirmado com o teste de anticorpos Western blot. Estes testes são repetidos para confirmar o diagnóstico.

Vários testes rápidos estão disponíveis. Eles produzem resultados em, aproximadamente, 20 minutos. Os testes rápidos usam o sangue de uma veia ou de uma picada no dedo ou líquido oral. Um resultado de teste reativo rápido de HIV deve ser confirmado com um teste de confirmação de acompanhamento.

Carga viral

O início da infecção, a resposta imune inicial e o prognóstico a longo prazo da doença podem ser monitorados por determinação da carga viral. Esta é medida com testes de PCR para o nível de RNA do HIV. O nível de RNA do HIV aumenta logo após a infecção em adultos, declina em 3 semanas por causa de uma resposta imune e ajusta-se a um ponto de estabilização viral, que é preditivo do desfecho. Os pacientes com ponto de estabilização viral alto apresentam surgimento precoce da AIDS e morte; aqueles com um ponto de estabilização viral baixo vivem mais tempo com a doença relativamente assintomática.

Avaliação do estado imunológico (determinações de células T CD4+)

A patogenia da AIDS é atribuível à diminuição nos linfócitos T que carregam o receptor CD4. O grau de imunossupressão é indicado pela contagem de linfócitos T auxiliares (CD4+). As medições de linfócitos T CD4+ (células T CD4+) são essenciais para a avaliação do sistema imune das pessoas infectadas pelo HIV. A depleção progressiva dos linfócitos T CD4+ está associada a um risco aumentado de complicações clínicas. Os níveis de células T CD4+ são monitorados a cada 3 a 6 meses em todas as pessoas infectadas pelo HIV.

Os níveis de medição de células T CD4+ são utilizados para estabelecer pontos de decisão para iniciar a terapia antiviral, determinando a profilaxia de infecções oportunistas e monitoramento da eficácia do tratamento.

Classificação e tratamento revisados pelos CDC

O Sistema de Classificação revisado dos Centers for Disease Control and Prevention (1993) para adolescentes infectados pelo HIV e adultos é destinado principalmente para uso na prática de saúde pública. Ele classifica as pessoas com base em condições clínicas associadas à infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T CD4+. O sistema é baseado em três faixas de contagem de linfócitos T CD4+ e três categorias clínicas de condições associadas à infecção pelo HIV e é representado por uma matriz de nove categorias mutuamente exclusivas.

As três categorias de linfócitos T CD4+ são definidas como segue:

- Categoria 1: superior a 500 células/mL
- Categoria 2: 200-499 células/mL
- Categoria 3: menos de 200 células/mL

A profilaxia antimicrobiana e as terapias antirretrovirais têm se mostrado mais eficazes em determinados níveis de disfunção imune. Portanto, as determinações dos linfócitos T CD4+ são parte integrante do tratamento clínico de pessoas infectadas pelo HIV.

INCIDÊNCIA

A incidência, a gravidade e o número de distúrbios cutâneos aumentam à medida que a função imunológica deteriora (Tabelas 11-2 e 11-3). O número de doenças mucocutâneas, como a contagem de células T CD4+, é um indicador do estado do sistema imunológico e do prognóstico. Afecções cutâneas encontradas como correlacionadas com contagens de células CD4 são mostradas na Figura 11-26. Herpes-zóster e reações a fármacos correlacionam-se com uma maior contagem de células T CD4+ (424/mm^3 e 301/mm^3, respectivamente), enquanto os outros sete distúrbios observados correlacionam-se com um grau mais avançado de imunossupressão, com contagens de células T CD4+ inferiores a 75/mm^3. Portanto, na maioria dos pacientes infectados com HIV, as manifestações cutâneas podem refletir o grau subjacente de imunossupressão.

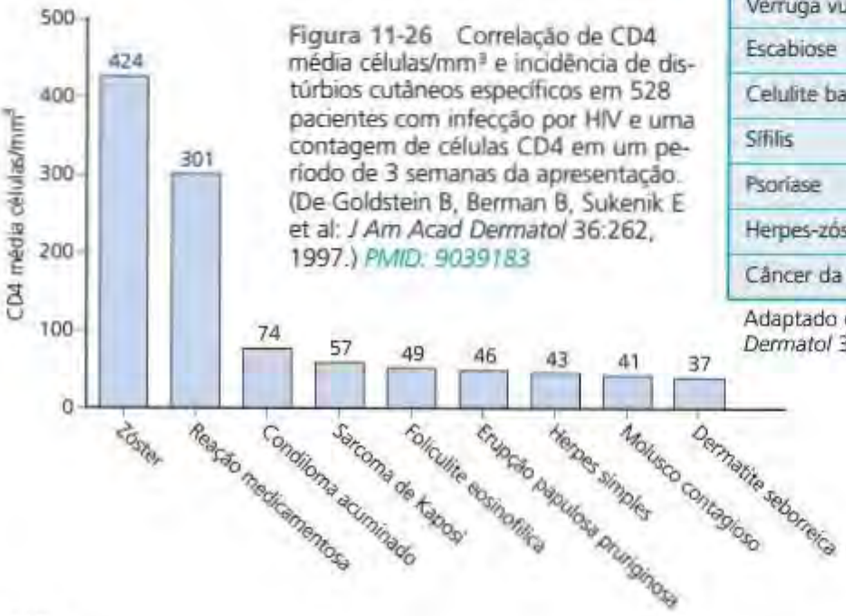


Figura 11-26 Correlação de CD4 média células/mm^3 e incidência de distúrbios cutâneos específicos em 528 pacientes com infecção por HIV e uma contagem de células CD4 em um período de 3 semanas da apresentação. (De Goldstein B, Berman B, Sukenik E et al: *J Am Acad Dermatol* 36:262, 1997.) PMID: 9039183

Doenças dermatológicas associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Os distúrbios da pele e mucosas ocorrem durante todo o curso da infecção pelo HIV, acometendo mais de 90% dos pacientes em algum momento. As doenças cutâneas podem ser o problema inicial, ou o único durante a maior parte do curso da infecção pelo HIV, e ser o elemento mais debilitante da condição do paciente. Infecções oportunistas graves podem surgir pela primeira vez na pele. Distúrbios cutâneos em pacientes com HIV podem parecer incomuns e não ser diagnosticados de maneira precisa. A resposta ao tratamento deve ser mais precária que o esperado.

A lista completa de doenças e tratamentos encontra-se nas Tabelas 11-2 e 11-3. As ilustrações dessas doenças são encontradas nas Figuras 11-26 a 11-41. Os distúrbios mais comuns da pele na doença pelo HIV são causados por infecções.

A frequência e a porcentagem de pacientes que apresentam distúrbios cutâneos específicos em uma população de 528 pacientes infectados com HIV são mostradas na Tabela 11-2.

Tabela 11-2 Frequência e Porcentagem de Pacientes que Apresentam Distúrbios Cutâneos Específicos em uma População de 528 Pacientes Infectados pelo HIV

Diagnósticos de apresentação	Nº	%
Erupção papulosa pruriginosa	60	11,4
Herpes simples	57	10,8
Sarcoma de Kaposi	45	8,5
Molusco contagioso	43	8,1
Condiloma acuminado	42	8,0
Dermatite seborreica	39	7,4
Erupção medicamentosa	33	6,3
Xerose	28	5,3
Foliculite eosinofílica	21	4,0
Tinha	19	3,6
Verruga vulgar	18	3,4
Escabiose	17	3,2
Celulite bacteriana	15	2,8
Sífilis	12	2,3
Psoríase	12	2,3
Herpes-zóster	11	2,1
Câncer da pele não melanoma	10	1,9

Adaptado de: Goldstein B, Berman B, Sukenik E et al: *J Am Acad Dermatol* 36:262,1997. PMID: 9039183

Tabela 11-3 Infecção pelo HIV — Manifestações Cutâneas

Doença	Manifestações clínicas	Diagnóstico	Tratamento
Infecções virais			
Exantema agudo por HIV (infecção primária pelo HIV)	Febre, mialgias, urticária Erupção maculopapulosa no tronco Síndrome semelhante à mononucleose Linfadenopatia generalizada ocorre depois	Época de soroconversão desconhecida Anticorpos encontrados 3 semanas a 6 meses após infecção inicial Contagem de plaquetas baixa, trombocitopenia, hipergamaglobulinemia	Fármacos antirretrovirais
Herpes simples (comum)	Erosões e ulcerações persistentes Amplamente disseminadas Semelhantes a de outras infecções Ulcerações perirretais intratáveis Linfadenopatia regional	Cultura de HSV Esfregaço de Tzanck para células gigantes multinucleadas Infecção por HSV-2 é fator de risco para infecção por HIV subsequente ou concorrente	Aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir Pomada de aciclovir ou penciclovir (Denavir) Foscarnet
Herpes-zóster Herpes (sinal comum da AIDS)	Herpes pode ser grave, resultando em formação de cicatrizes profundas Lesões disseminadas persistentes Dor herpética intratável	Cultura para herpes vírus Esfregaço de Tzanck para células gigantes multinucleadas	Aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir
Varicela (incomum)	Varicela com inúmeras lesões e pneumonia		Mesmo tratamento que para herpes-zóster
Molusco contagioso	Agrupamentos de pápulas brancas, umbilicadas Persistente na face, virilha Criptococos cutâneo pode mimetizar molusco contagioso	Preparações com KOH de material mole em centro da lesão mostram grandes inclusões virais Biopsia – grandes inclusões virais	Criocirurgia, curetagem Excisão com tesoura com ponta romba Ácido tricloacético descama casos extensos Creme de imiquimod (Aldara)
Verrugas/condiloma (comum) Papilomavírus humano (HPV)	Verrugas comuns – extensa e persistente Condilomas – aumento da prevalência, número, tamanho Carcinoma de colo de útero, espinocelular anal (HPV tipos 16, 18)	Biopsia ou aparência clínica Redução profunda das células T CD4+	Criocirurgia, dissecção romba, excisão, cirurgia Creme de imiquimod (Aldara) Podofilotoxina (Condilox)
Leucoplasia pilosa (vírus Epstein-Barr) (comum)	Placas esbranquiçadas, verrucosas não removíveis com pelos nos lados da língua Pode assemelhar-se a infecções fúngicas da língua	Biopsia – acantose e paraqueratose com células grandes que coram em cor pálida com núcleos picnóticos	Tratar *Candida* oral melhora a aparência Resina de podofilina a 25% em etanol e acetona Solução de violeta de genciana (OTC)
Infecções fúngicas			
Candida albicans (muito comum)	Placas brancas nas bochechas, língua Dor de garganta, disfagia Erosões profundas na língua, placas espessas na parte de trás da garganta Infecção esofágica Infecção vaginal intratável Infecção ungueal por *Candida*	Cultura Obter amostra para preparação de lâmina de KOH com *swab* de algodão	Suspensão oral de nistatina Clotrimazol (Mycelex Troche) 10 mg cinco vezes/dia VO Cetoconazol (200 mg VO diariamente) Fluconazol (100-200 mg VO diariamente) Anfotericina B (casos graves) 0,3 mg/kg IV diariamente

Continua

Tabela 11-3 Infecção pelo HIV — Manifestações Cutâneas — cont.

Doença	Manifestações clínicas	Diagnóstico	Tratamento
Tinea versicolor (comum)	Precoce e tardia, comum na infecção por HIV Placas espessas, escamosas, hipopigmentadas ou de coloração marrom-clara no tronco	Preparação de lâmina com KOH mostra inúmeras hifas e esporos curtos Lâmpada de Wood acentua lesões	Oral: fluconazol, itraconazol, cetoconazol (várias dosagens) Tópico: muitos (Cap. 13)
Dermatófitos Tinha de corpo Tinha de pé Tinha da região crural Onicomicose (comum)	Envolvimento extenso, especialmente da virilha e pés Queratodermia espessa – lesões semelhantes às blenorrágicas nos pés Onicomicose subungueal proximal	Preparação de lâmina com KOH mostra hifas septadas ramificadas	Esquemas de dosagens: Ver Tabela 13-2, página 519
Cryptococcus neoformans (raro)	Pápulas brancas que se assemelham ao molusco contagioso	Ensaios para antígeno no soro ou líquido cerebroespinal, tinta nanquim ou coloração de Wright Cultura Biopsia	Anfotericina B ou adicionar flucitosina seguida de fluconazol 200-400 mg VO por dia
Histoplasma capsulatum (raro)	Pápulas múltiplas, nódulos, máculas e úlceras orais e cutâneas nos braços, face e tronco História de viagem (América do Sul)	Biopsia – coloração PAS Preparação com tecido esmagado – diagnóstico rápido Cultura – várias semanas necessárias	Anfotericina B Itraconazol 200 mg VO duas vezes/dia
Infecções bacterianas			
Staphylococcus aureus (comum)	Impetigo bolhoso – axilas ou virilha Foliculite facial ou de tronco (semelhante à acne) Impetigo da barba e do corpo	Cultura	Dicloxacilina Cefadroxil Muitos outros
Sífilis (incomum)	Pápulas e placas papuloscamosas generalizadas Pode mimetizar quase todo distúrbio cutâneo inflamatório Período de incubação para neurossífilis pode ser muito breve (meses)	Titulação de VDRL pode ser muito alta ou negativa; obter testes sequenciais ou biopsia da pele com colorações especiais	Tratamento-padrão recomendado pode não ser suficiente para evitar doença do sistema nervoso central; ver Capítulo 10
Artrópodes			
Escabiose (incomum)	Pápulas generalizadas com crostas Escabiose norueguesa – erupção hiperqueratótica generalizada	Preparação com KOH ou óleo mostra ácaros	Lindane (Kwell) Permetrina (Elimite) Ivermectina (Stromectol) oral
Distúrbios proliferativos			
Dermatite seborreica (comum)	Placas descamativas vermelhas com escamas e crosta amareladas, gordurosas Margens distintas, hipopigmentação do couro cabeludo, face; algumas vezes virilha e extremidades Gravidade correlaciona-se com grau de deterioração clínica	Biopsia difere da dermatite seborreica comum Paraqueratose é disseminada Queratinócitos necrosados Obliteração dermoepidérmica por linfócitos Espongiose esparsa Vasos de paredes espessas Fazer KOH para afastar tinha	Creme de cetoconazol Ciclopirox gel

Tabela 11-3 Infecção pelo HIV — Manifestações Cutâneas — cont.

Doença	Manifestações clínicas	Diagnóstico	Tratamento
Psoríase (incomum)	A ativação da doença anterior ou ausência de história pregressa	Biopsia	Casos resistentes a tratamento podem responder à acitretina ou a fármacos antirretrovirais
Xerodermia (comum) Ictiose (incomum)	Ressecamento intenso da pele pode ser associado à eritrodermia, dermatite seborreica e demência Descamação ictiosiforme das pernas, queratodermia das palmas e plantas	Apresentação clínica	Emolientes de lactato de amônia (creme ou loção de Lac-Hydrin; creme ou loção de AmLactin) Maioria das loções e cremes hidratantes tópicos
Erupção papulosa (comum)	Pápulas de 2-5 mm cor da pele na cabeça, pescoço e parte superior do tronco Prurido e inúmeras pápulas podem ir e vir com o tempo	Biopsia – infiltrado perivascular linfocítico com inúmeros eosinófilos Dano folicular	Fototerapia com ultravioleta B Frequentemente resistente a esteroides tópicos e anti-histamínicos orais Loções antipruriginosas (Sarna) Dapsona 100 mg VO diária possivelmente eficaz
Foliculite pustulosa eosinofílica (rara)	Grupos de vesículas e pústulas pequenas tornando-se confluentes e formando lagos pustulosos irregulares e erosões Placas policíclicas com hiperpigmentação central Prurido grave, intratável Crônica e persistente Muitas lesões não foliculares	Biopsia é diagnosticada Eosinófilos que invadem glândulas sebáceas e bainhas radiculares externas dos folículos pilosos Eosinofilia moderada e leucocitose (50%) Contagens de CD4+ < 250-300 células/mm³	Permetrina creme (Elimite) diariamente até lesões desaparecerem Fototerapia com ultravioleta B Anti-histamínicos Esteroides tópicos do grupo I: tacrolimus topicamente Itraconazol 100-400 mg/dia Dapsona 100 mg VO diária possivelmente eficaz Metronidazol Acitretina Doxiciclina
Distúrbios vasculares			
Telangiectasias da parede anterior do tórax (incomum)	Telangiectasia linear em distribuição crescente pelo tórax Associado a eritema em uma mesma distribuição	Biopsia mostra vasos sanguíneos dilatados com infiltrado de células pequenas perivasculares Proliferação não endotelial	Nenhuma
Angiomatose bacilar (epitelioide) (rara)	Pápulas solitárias ou múltiplas friáveis em forma de cúpula, vermelho-vivo, semelhante a tecido de granulação e nódulos subcutâneos (1 mm a 2 cm) na face, tronco, extremidades Angiomatose visceral Mordedura ou arranhadura de gato	Biopsia – proliferação de pequenos vasos sanguíneos revestidos com células endoteliais projetando para a luz Bacilos *Bartonella* observados com coloração de prata de Warthin-Starry	Eritromicina, azitromicina, tetraciclina, doxiciclina, trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina
Púrpura trombocitopênica (comum)	Petéquia	Hemograma completo	Tratar HIV

Continua

Tabela 11-3 Infecção pelo HIV — Manifestações Cutâneas — cont.

Doença	Manifestações clínicas	Diagnóstico	Tratamento
Distúrbios neoplásicos			
Sarcoma de Kaposi	Placas pálidas a violáceas profundas, finas, ovais Eixo longo de lesões alinhadas com linhas de tensão da pele Muitas apresentações incomuns Variam de poucas a muitas lesões Qualquer superfície da pele e da boca, em geral palato Lesões viscerais Lesões induzidas por traumatismo	Biopsia Proliferação de pequenos vasos Proliferação de feixes de células fusiformes entrelaçadas Espaços intercelulares semelhantes a fendas com eritrócitos extravasados	Radiação para lesões individuais Vimblastina intralesional (0,1-0,5 mg/mL a cada 4 semanas) Crioterapia de nitrogênio líquido (mantenha a embalagem coberta para evitar exposição de outros ao HIV) Muitos outros
Outros			
Reações cutâneas a fármacos	Erupções mobiliformes predominam Urticária Incidência muito maior do que a população geral	Trimetoprim-sulfametoxazol Dapsona Aminopenicilinas	Suspenda o fármaco, se possível
Prurido (incomum)	Prurido intratável sem malignidade interna Pode apresentar sintoma de AIDS	Inúmeras escoriações Eliminar outras causas de prurido (p. ex., disfunção hepática, tireóidea, renal; fármacos; neoplasia maligna; diabetes; anemia ferropriva)	Emolientes, esteroides tópicos e prednisona não são eficazes
Unhas amarelas	Coloração amarelada da placa ungueal Muitas associadas à pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*	Diferenciam da síndrome da unha amarela: placa ungueal amarela + cutículas ausentes + taxa de crescimento reduzida + excesso de curvatura transversa da placa ungueal + hiperqueratose subungueal	Trate possíveis condições agravantes (p. ex., pneumonia por *P. jiroveci*)
Unhas azuis-escuras	Aparência azulada escurecida nas bases das unhas das mãos (pacientes negros > pacientes brancos)	História recente de tratamento com zidovudina	Nenhum
Vitiligo (incomum) Branqueamento prematuro dos cabelos (comum)	Perda de pigmentação dos cabelos e da pele, em geral, após outros sinais e sintomas da AIDS	Exame físico	Nenhum
Alisamento dos cabelos	Pode ser causado por desnutrição	Exame físico	Nenhum



Figura 11-27 Infecção crônica por herpes simples da região anal e nádegas.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DO HIV



Figura 11-28 Herpes-zóster. (Cortesia Benjamin K. Fisher, MD.)



Figura 11-29 Molusco contagioso. (De Redfield RR, James WD, Wright DC: *J Am Acad Dermatol* 13:821, 1985.)



Figura 11-30 *Candida albicans*. (Cortesia William D. James, MD.)



Figura 11-31 Leucoplasia pilosa. (Cortesia Deborah S. Greenspan.)



Figura 11-32 Erupção papulosa. (Cortesia David Goodman, MD.)



Figura 11-33 Dermatite seborreica. (Cortesia William D. James, MD.)

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DO HIV



Figura 11-34 Verrugas anais.



Figura 11-35 Psoríase. (Cortesia William D. James, MD.)



Figura 11-36 Herpes simples. Erosivo. (Cortesia Neal S. Penneys, MD, PhD.)



Figura 11-37 Herpes simples. Erosivo. (Cortesia Benjamin K. Fisher, MD.)

SARCOMA DE KAPOSI'S EM PACIENTES COM HIV



Figura 11-38 Sarcoma de Kaposi. (Cortesia H. J. Hulsebosch, MD.)



Figura 11-39 Sarcoma de Kaposi. (Cortesia Benjamin K. Fisher, MD.)



Figura 11-40 Sarcoma de Kaposi. (Cortesia Benjamin K. Fisher, MD.)

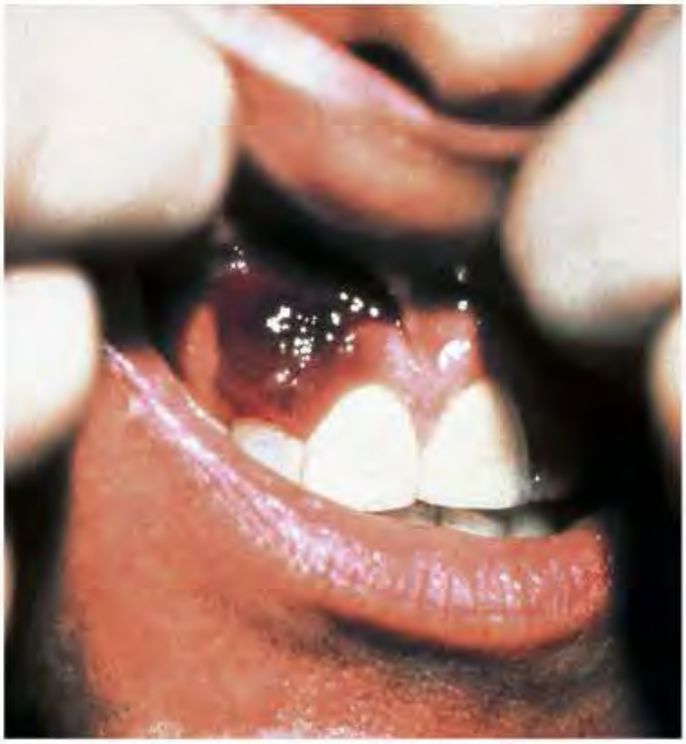


Figura 11-41 Sarcoma de Kaposi. (Cortesia William D. James, MD.)

Capítulo 12

Verrugas, Herpes Simples e Outras Infecções Virais

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Verrugas**
  - Infecção clínica
  - Resposta imunológica
  - Verrugas comuns (vulgares)
  - Verrugas filiformes e digitiformes
  - Verrugas planas
  - Verrugas plantares
  - Verrugas subungueais e periungueais
- **Molusco contagioso**
- **Herpes simples**
  - Infecção primária
  - Infecção recorrente
  - Herpes simples orolabial
  - Herpes simples cutâneo
  - Eczema herpético
- **Varicela**
  - Varicela no paciente imunodeprimido
  - Catapora e infecção pelo HIV
  - Catapora durante a gravidez
  - Catapora congênita e neonatal
- **Herpes zóster**
  - Herpes zóster após a imunização contra a varicela
  - Herpes zóster e infecção por HIV
  - Herpes zóster durante a gravidez
  - Síndromes
  - Tratamento da neuralgia pós-herpética

VERRUGAS

As verrugas são neoplasias epidérmicas benignas causadas pelos papilomavírus humano (PVH ou HPV), que são pequenos vírus de DNA. Existem mais de 100 tipos diferentes de HPV, e novos tipos são descobertos a cada ano. Os HPV infectam células epiteliais da pele, boca, esôfago, laringe, traqueia e conjuntiva e causam tanto lesões benignas como malignas. Eles induzem uma variedade de infecções (Tabela 12-1).

Infecção clínica

As verrugas ocorrem comumente em crianças e adultos jovens, mas podem surgir em qualquer idade. As verrugas são transmitidas pelo simples toque; não é incomum ver verrugas nos dedos adjacentes ("lesões em beijo"). As verrugas comumente aparecem nos locais de traumatismo, nas mãos, nas regiões periungueais, como resultado de roer unhas, e nas superfícies plantares. As verrugas plantares podem ser adquiridas a partir de superfícies úmidas em áreas públicas de natação. Seu "curso" é altamente variável; a maioria desaparece espontaneamente em semanas ou meses, e outras podem durar anos ou toda uma vida. A infecção pelo HPV pode ser latente, subclínica ou clínica. As infecções latentes são detectadas por técnicas biológicas moleculares. Infecções subclínicas são encontradas por meio de um colposcópio ou microscópio. Os HPV induzem hiperplasia e hiperqueratose.

Tabela 12-1 Tipos Diferentes de HPV e suas Manifestações Clínicas

Manifestação clínica	Tipos de HPV
Verrugas plantares	1, 2, 3, 4, 27, 29, 57
Verrugas vulgares	1, 2, 3, 4, 27, 57
Verrugas planas	3,10, 28
Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 47, 50
Verrugas genitais, papilomas laríngeos	6, 11
Verrugas do açougueiro	7
Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck)	13, 32
Displasias e neoplasias anogenitais (raramente carcinomas laríngeos)	16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
Queratoacantoma	37
Carcinoma espinocelular	38, 41, 48
Papilomas orais, papilomas nasais invertidos	57
Tumores de Buschke-Löwenstein	6, 11
Papulose bowenoide	16, 18, 33, 39
Verrugas císticas	60
Verruga pigmentada	65
Papiloma vulvar	70
Papilomas orais (em pacientes infectados pelo HIV)	72, 73
Verruga vulgar no receptor de aloenxerto renal	75-77
Verruga cutânea	78

Resposta imunológica

A regressão de células infectadas por vírus envolve uma resposta multifatorial que inclui a imunidade mediada por células e a indução de interferons. As variações individuais na imunidade mediada pela célula podem explicar as diferenças na gravidade e duração. As verrugas se desenvolvem em muitos pacientes imunodeprimidos. As verrugas ocorrem com maior frequência, duram mais e surgem em maior número nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou AIDS) ou linfomas e naqueles que tomam fármacos imunossupressores. Pacientes com eczema atópico podem não estar sob risco aumentado para verrugas virais, como já foi suspeito.

TRATAMENTO

Alguns tipos de verrugas respondem rapidamente ao tratamento de rotina, enquanto outras são resistentes. Deve-se explicar aos pacientes que as verrugas geralmente exigem várias sessões de tratamento antes de se atingir a cura. Como as verrugas estão restritas à epiderme, elas podem ser removidas com pouca, ou nenhuma, formação de cicatrizes. Para evitar a formação de cicatriz, o tratamento deve ser conservador. O tratamento que resulta em muitas cicatrizes na mão não vale a pena para as lesões que apresentam resolução espontânea (Fig. 12-1).

As verrugas obscurecem as linhas normais da pele; essa é uma característica importante para o diagnóstico. Quando as linhas da pele são restabelecidas, as verrugas desaparecem. As verrugas variam em forma e local e são tratadas de várias maneiras diferentes.



Figura 12-1 Criocirurgia para verrugas. Congelamento excessivo, prolongado com nitrogênio líquido resultou em uma bolha enorme que curou com formação de cicatriz.

VERRUGAS: A LESÃO PRIMÁRIA

As verrugas virais são tumores iniciados por uma infecção viral nos queratinócitos. As células se proliferaram formando uma massa, mas a massa permanece restrita à epiderme. Não há "raízes" que penetrem na derme. Vários tipos de verrugas formam projeções cilíndricas. Essas projeções são claramente observadas em verrugas digitiformes que ocorrem na face (Fig. 12-2). As projeções se fundem em verrugas comuns na pele mais espessa (Fig. 12-3); isso produz um padrão de mosaico altamente organizado na superfície. Esse padrão é exclusivo das verrugas e é um sinal diagnóstico útil (Fig. 12-4). Os vasos negros trombosados ficam presos nessas projeções e são observados como pontos pretos na superfície de algumas verrugas (Fig. 12-5). Embora as verrugas permaneçam restritas à epiderme, a massa crescente pode projetar-se para baixo e deslocar a derme. A dissecção romba de uma verruga mostra que a parte de baixo é lisa (Fig. 12-6).



Figura 12-2 Verrugas formam projeções cilíndricas. Elas se separam quando a verruga cresce na pele fina.



Figura 12-3 Projeções cilíndricas são parcialmente fundidas nessa verruga maior.



Figura 12-4 Projeções cilíndricas são firmemente agrupadas, restritas à pele circundante. Esse padrão de superfície uniforme em mosaico é exclusivo de verrugas e é um sinal diagnóstico útil. O padrão pode ser facilmente observado com uma lente manual.



Figura 12-5 Vasos negros trombosados estão presos a projeções cilíndricas. Eles aparecem como pontos pretos, quando apenas a superfície das projeções pode ser observada.



Figura 12-6 Superfície inferior de uma verruga. Contrariamente à crença popular, as verrugas não têm raízes. A superfície de baixo é redonda e lisa. A verruga é restrita à epiderme, mas expande e desloca a derme, dando a impressão que se estende até a derme ou tecido subcutâneo.



Figura 12-7 Verrugas vulgares no dorso da mão.



Figura 12-8 Verruga vulgar com pontos pretos na superfície.

Verrugas comuns

As verrugas comuns (verrugas vulgares) começam como pápulas cor de carne, lisas, e evoluem para crescimentos em forma de cúpula, castanho-acinzentados, com pontos pretos na superfície (Figs. 12-7 e 12-8). Os pontos pretos, que são capilares trombosados, são um sinal diagnóstico útil e podem ser expostos por emparelhamento da superfície hiperqueratótica com uma lâmina cirúrgica nº 15. As mãos são as áreas mais comumente envolvidas, mas as verrugas podem ser encontradas em qualquer superfície da pele. Em geral, as verrugas são poucas, mas não é incomum as verrugas vulgares se tornarem tão numerosas que quando confluem obscurecem áreas extensas de pele normal.

TRATAMENTO. Preparações tópicas com ácido salicílico, nitrogênio líquido (Figs. 12-9 e 12-10) e eletrocautério muito leve são os melhores métodos para a terapia inicial. A dissecção romba é utilizada para as lesões resistentes ou muito grandes. A técnica para a aplicação de ácido salicílico é descrita na seção de tratamento para verrugas plantares. A oclusão com esparadrapo não é eficaz.

CRIOTERAPIA. Deve-se aparar a superfície hiperqueratótica e aplicar nitrogênio líquido com *spray* ou um aplicador de algodão de modo que uma zona de 1 a 2 mm de tecido congelado seja criada e mantida em torno da pele lesionada por cerca de 5 segundos. Espera-se uma pequena bolha, às vezes hemorrágica. O congelamento excessivo causa edema maciço, bolhas hemorrágicas, hipopigmentação ou hiperpigmentação e cicatrizes. A dor aguda dura minutos, às vezes horas, e algumas crianças toleram a dor. O congelamento pode ser repetido em 2 a 4 semanas.



Figura 12-9 Criocirurgia produziu bolha hemorrágica, esperada.



Figura 12-10 Efeito colateral da criocirurgia. A verruga se espalha para a borda da bolha.

TRATAMENTO DE VERRUGAS RECALCITRANTES

IMIQUIMOD. A aplicação noturna do fármaco imunomodulador imiquimod (Aldara® creme) pode ser eficaz. O paciente é instruído a embeber a verruga para suavizar a superfície de queratina. A remoção da queratina com um material abrasivo, como uma pedra-pomes, e aplicação de esparadrapo para cobrir a área facilitam a penetração do creme imiquimod.

VINAGRE DE MAÇÃ. Muitas pessoas declaram sucesso com essa técnica. Mergulhe a verruga no vinagre por 20 minutos. Aplique vaselina ao redor da verruga para proteger a pele. Molhe um pedaço de algodão em vinagre e prenda-o com esparadrapo na verruga durante a noite. Repita todas as noites até que a verruga desapareça.

Verrugas filiformes e digitiformes

Estes crescimentos consistem em algumas ou várias projeções em forma de dedo, cor de carne, que emanam de uma base estreita ou larga. Eles são mais comumente observados sobre boca, barba, olhos e asas nasais (Figs. 12-11 a 12-13).

TRATAMENTO. Essas são as verrugas mais fáceis de tratar. Aquelas com uma base muito estreita não exigem anestesia. Cria-se uma base firme através da retração da pele em ambos os lados da verruga com o dedo indicador e o polegar. Em seguida, passa-se a cureta firmemente em toda a base, removendo a verruga com um só golpe. O sangramento é controlado com a pressão com gaze, e não com o uso de solução de Monsel, que é doloroso. Essa técnica é particularmente útil para crianças que se recusam a realizar anestesia local com uma agulha. O eletrocautério usado suavemente é uma alternativa.



Figura 12-11 Verruga filiforme com projeções digitiformes. São mais comumente observadas na face.

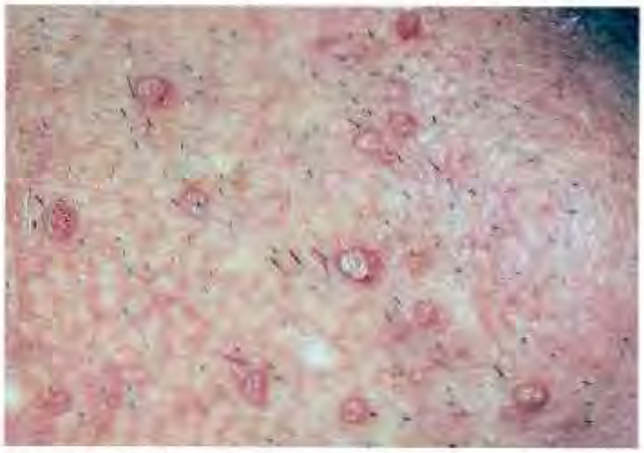


Figura 12-12 Verrugas pequenas e filiformes na área da barba. O barbear espalha o vírus sobre áreas amplas da barba. As recorrências são comuns após crioterapia ou curetagem. A infecção pode durar anos.



Figura 12-13 Um grupo de verrugas digitiformes. Elas podem ser confundidas com acrocórdons.

Verrugas planas

As verrugas planas (*verruca* plana) são pápulas róseas, marrom claras ou amarelo claras, ligeiramente elevadas e de superfície plana que variam em tamanho de 0,1 a 0,5 cm. Pode haver apenas algumas, mas, em geral, elas são numerosas. Os locais típicos de envolvimento são a testa (Fig. 12-14, *A*), área ao redor da boca (Fig. 12-15), dorso das mãos e as áreas raspadas, como a área da barba nos homens e a parte inferior das pernas nas mulheres. Uma linha de verrugas planas pode aparecer como resultado do ato de coçar esses locais.

TRATAMENTO. As verrugas planas apresentam um problema terapêutico especial. A sua duração pode ser longa, e elas podem ser muito resistentes ao tratamento. Além disso, geralmente estão localizadas em áreas esteticamente importantes, nas quais procedimentos de escarificação agressivos devem ser evitados. O creme de imiquimod a 5% (Aldara®) aplicado todos os dias ou em dias alternados pode ser eficaz. O congelamento de lesões individuais com nitrogênio líquido ou um toque muito leve com a agulha do eletrocautério pode ser realizado em pacientes que estão preocupados com a aparência estética e desejam resultados rápidos. O tratamento com creme de 5-fluorouracil (Carac®), aplicado 1 ou 2 vezes por dia durante 3-5 semanas pode produzir desaparecimento drástico das verrugas planas; vale a pena a tentativa caso outras medidas falhem. Pode ocorrer hiperpigmentação persistente após o uso de 5-fluorouracil. Esse resultado pode ser minimizado através da aplicação da pomada nas lesões individuais com um cotonete. As verrugas podem reaparecer na pele inflamada por 5-fluorouracil.



Figura 12-14 Verrugas planas. **A,** Lesões são pápulas ligeiramente elevadas, cor de carne, que surgem frequentemente agrupadas. **B,** A face, o dorso das mãos e o queixo são as áreas mais comumente acometidas. As lesões mais planas são marrons.



Figura 12-15 Verrugas planas na superfície do vermelhão do lábio.



Figura 12-16 As lesões podem ser numerosas e frequentemente surgem em distribuição linear, como resultado do ato de coçar.

Verrugas plantares

As verrugas das plantas dos pés são chamadas de verrugas plantares. Os pacientes podem, incorretamente, referir-se às verrugas em qualquer superfície como verrugas plantares. As verrugas plantares frequentemente ocorrem em pontos de pressão máxima, como sobre as cabeças dos metatarsos ou sobre os calcanhares (Fig. 12-17). Uma calosidade espessa, dolorosa, forma-se em resposta à pressão e o pé é reposicionado durante a caminhada. Isso pode resultar em distorções de postura e dores em outras partes de pés, pernas ou costas. Uma verruga pequena pode causar vários problemas.

As verrugas podem aparecer em qualquer lugar na superfície plantar. Um aglomerado de muitas verrugas que parecem fundir-se é chamado de verruga em mosaico (Fig. 12-18).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Calos. Os calos são uma lesão mecanicamente induzida que se forma sobre ou sob uma superfície ou estrutura de sustentação de peso. Os calos (clavas) se formam sobre as cabeças dos metatarsos e são frequentemente confundidos com verrugas. As duas entidades podem ser facilmente distinguidas recortando-se o calo com uma lâmina cirúrgica nº 15. As verrugas não têm linhas na pele que se cruzam em sua superfície e possuem pontos pretos de localização central que sangram com corte adicional. O exame com uma lente manual apresenta um padrão em mosaico altamente organizado na superfície (Fig. 12-4). As clavas ou calos também não possuem linhas que atravessam a superfície da pele, mas têm um núcleo central transparente, bem demarcado, doloroso e duro (Fig. 12-19, *A*). O núcleo ou centro pode ser facilmente removido inserindo-se a ponta de uma lâmina cirúrgica nº 15 no plano de clivagem entre a pele normal e o núcleo, segurando-se o bisturi verticalmente e passando suavemente a lâmina em circunferência. O núcleo duro é liberado pela passagem da lâmina horizontalmente através da base, revelando uma depressão profunda. A dor é grandemente aliviada por este procedimento simples. Uma pressão lateral sobre uma verruga provoca dor, mas "beliscar" um calo plantar é indolor.

O tratamento dos calos se destina a reduzir o atrito ou a pressão em um local específico. Isso pode ser realizado com terapia ortótica e/ou correção cirúrgica da deformidade óssea, que cria o ponto de pressão mecânica. Cirurgiões podiátricos ou ortopedistas familiarizados com a biomecânica e a cirurgia reconstrutiva realizam esses procedimentos corretivos.

Petéquias calcâneas. Agrupamentos horizontalmente organizados de pontos pretos azulados (capilares rompidos ou petéquias) podem surgir na borda superior do calcanhar ou em qualquer local na superfície plantar após traumatismos bruscos em esportes que envolvem paradas ou mudanças de posição abruptas (Fig. 12-20, *A*). São causados pela força de traumatismo da epiderme deslizando sobre as cristas interpapilares da derme papilar. À primeira vista, isso pode ser confundido com uma verruga ou um melanoma lentiginoso-acral, mas um exame mais atento revela que as linhas da pele estão normais, e o recorte não causa sangramento adicional (Fig. 12-20, *B*). A condição desaparece espontaneamente em algumas semanas.

Verrugas negras. As verrugas no processo de resolução espontânea, em particular na superfície plantar, podem ficar pretas (Fig. 12-21) e são suaves ao toque quando recortadas com uma lâmina. A imunidade mediada pela célula contra queratinócitos



Figura 12-17 Verrugas plantares. Verrugas nas superfícies de sustentação do peso acumulam calos e podem se tornar dolorosas.



Figura 12-18 Verruga plantar. Fusão de várias verrugas pequenas formando uma verruga em mosaico. O exame com uma lente manual mostra um padrão altamente organizado em mosaico sobre a superfície.

DESBRIDAMENTO DE CALOS



Figura 12-19 **A,** Calos (clavas) na superfície plantar são frequentemente confundidos com verrugas. **B,** Superfície plantar retratada em detalhe em **A** com calosidades duras e moles retiradas do calo revelando uma depressão profunda. O exame com uma lente manual não mostra nenhum padrão de superfície organizado como é observado em uma verruga plantar. **C** e **D** mostram que o calo foi removido.

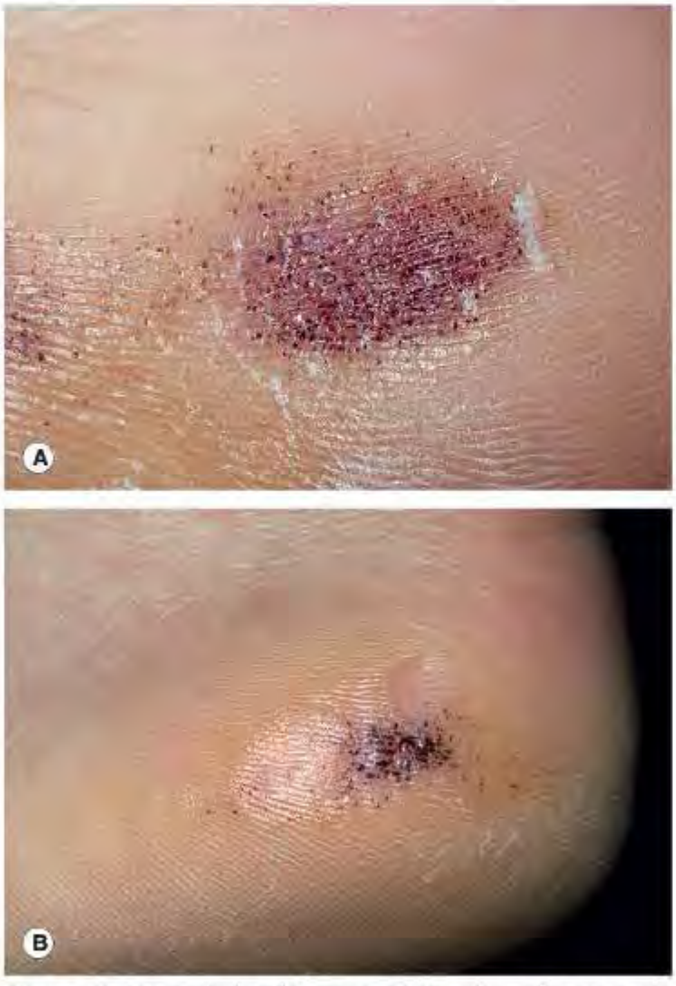


Figura 12-20 **A,** Calcanhar preto. Traumatismo faz com que capilares sofram colabamento, resultando em um grupo de pontos pretos; a aparência pode ser confundida com verrugas. **B,** Recorte da pele sobre os pontos negros em **A** revela linhas de pele normal, provando que não há presença de verruga.



Figura 12-21 Resolução espontânea. Verrugas no processo de resolução podem ser dolorosas e ficar pretas. Elas são facilmente removidas sem anestesia com o uso de uma cureta.

infectados por vírus pode ocorrer no processo de regressão de algumas verrugas.

TRATAMENTO. As verrugas plantares não necessitam de terapia, desde que sejam indolores. Embora possam aumentar em número, às vezes é melhor explicar a história natural da infecção pelo vírus e aguardar a resolução em vez de submeter o paciente a um programa de tratamento longo. Um desconforto mínimo pode ser aliviado pela remoção do calo periodicamente com uma lâmina ou pedra-pomes.

As verrugas dolorosas devem ser tratadas (Figs. 12-22 e 12-23). Deve-se usar uma técnica que não provoque cicatrizes; cicatrizes nas plantas dos pés podem permanecer dolorosas durante anos.

DESBRIDAMENTO. É muito importante desbridar o tecido hiperqueratótico sobre e ao redor das verrugas plantares para garantir a penetração do medicamento. Isso pode exigir uma consulta a cada 2-3 semanas.

TERAPIA COMBINADA. Várias técnicas simultâneas são frequentemente necessárias para tratar com sucesso as verrugas plantares e podem incluir os seguintes esquemas.

Terapia com queratolíticos (liquido de ácido salicílico)

A terapia queratolítica com ácido salicílico (isento de prescrição) é o tratamento inicial conservador para verrugas plantares. O tratamento não forma cicatrizes e é relativamente eficaz, mas exige a aplicação persistente do medicamento uma vez por dia durante várias semanas.

A verruga é recortada com uma lâmina, pedra-pomes ou lixa (lixa de unha). A área afetada é embebida em água morna para hidratar a superfície de queratina, o que facilita a penetração do medicamento. Aplica-se uma gota de solução com o aplicador e deixa-se o local secar. Pode ser necessário aplicar a solução em toda a superfície da verruga, a fim de cobri-la com a medicação. A penetração da mistura de ácido é aumentada se a verruga tratada for coberta com um pedaço de fita adesiva. Podem ocorrer inflamação e dor após a oclusão com a fita, o que exige a interrupção periódica do tratamento; consequentemente, o paciente pode ficar satisfeito com o processo mais longo e mais confortável de simplesmente aplicar a solução na hora de dormir. Forma-se uma queratina maleável branca em poucos dias, que deve ser aparada com uma lâmina ou retirada com abrasivos, como lixa ou pedra-pomes. Idealmente, a queratina branca deve ser removida para expor a pele cor de rosa; para isso, pode ser necessária uma ida ocasional ao consultório.



Figura 12-22 Verruga plantar. Essa verruga grande em mosaico não está em uma área de pressão. Tem projeções muito longas. Criocirurgia combinada com outros tratamentos seria apropriado.



Figura 12-23 Verruga plantar. Verrugas na superfície plantar são elevadas e exofíticas como as verrugas vulgares em outros locais e podem ser tratadas com criocirurgia e outras técnicas.

Terapia com queratolíticos (emplastros de ácido salicílico a 40%). Esse é um tratamento seguro, sem formação de cicatriz, semelhante à terapia queratolítica com líquido de ácido salicílico, exceto pelo fato de que o ácido salicílico foi incorporado a um curativo. Os emplastros de ácido salicílico são particularmente úteis no tratamento de verrugas em mosaico, que cobrem uma área grande.

Corta-se o emplastro no tamanho da verruga. A parte de trás do emplastro é removida, e a superfície adesiva é aplicada na verruga e fixada com esparadrapo. O emplastro é retirado em 24 a 48 horas, a queratina maleável branca é reduzida da maneira anteriormente descrita, e aplica-se outro emplastro. O tratamento requer várias semanas, mas é eficaz e menos irritante do que o líquido de ácido salicílico e ácido lático. A dor é aliviada porque uma grande quantidade de queratina é removida durante os primeiros dias de tratamento.

Vinagre de maçã. Muitas pessoas afirmam sucesso com essa técnica. Mergulhe a verruga no vinagre por 20 minutos. Aplique vaselina ao redor da verruga para proteger a pele. Molhe um pedaço de algodão em vinagre e prenda-o com esparadrapo para proteger a verruga durante a noite. Repita todas as noites até que a verruga desapareça.

Dissecção romba. A dissecção romba é uma alternativa cirúrgica rápida, eficaz (taxa de cura de 90%) e geralmente não forma cicatrizes. É superior tanto à eletrodissecção-curetagem como à excisão porque o tecido normal não é agredido. (Veja o Cap. 27 para técnicas cirúrgicas.)

Imiquimod. O fármaco imunomodulador imiquimod (Aldara® creme) é mais eficaz sobre a pele queratinizada mais espessa (não genital) quando ocluído e utilizado em combinação com crioterapia ou com um agente queratolítico. É essencial desbridar a escama espessa antes de aplicar imiquimod. O paciente aplica o creme diariamente e cobre com esparadrapo (por tempo igual ou superior a 12 horas) para aumentar a penetração. A resposta ao uso de imiquimod na superfície plantar geralmente não é precedida por uma reação inflamatória.

Terapia sugestiva. A terapia sugestiva geralmente funciona em pessoas até os 10 anos de idade. Uma casca de banana, um olho de batata ou uma moeda aplicada sobre a pele e coberta com esparadrapo por um período de 1 a 2 semanas tem sido eficaz em crianças. Outra técnica consiste em desenhar a parte do corpo acometida em um pedaço de papel e depois desenhar a verruga nessa figura. Os desenhos são rasgados e jogados no lixo.

Cantaridina. As misturas de cantaridina são muito eficazes para verrugas plantares. Aplicar Canthacur® PS (cantarona mais podofilina a 5% e ácido salicílico a 30%) no consultório e deixe secar. Evite tocar a pele normal. Cubra com fita oclusiva (p. ex., Blenderm®) ou Moleskin® e remova em 24 horas ou antes, se houver desconforto significativo. Geralmente surge uma bolha. Os pacientes podem aliviar a dor rompendo a bolha. Os pacientes podem aplicar Moleskin® ou um curativo de feltro ao redor, mas não sobre a lesão, para diminuir a pressão. Em 2 a 3 dias, remova a bolha por excisão com tesoura ou com uma cureta após a administração de um anestésico local. Repita semanalmente se necessário.

Laser. Vários *lasers* estão disponíveis para tratamento de verrugas resistentes. O procedimento é caro e, às vezes, doloroso.

Quimioterapia. Durante anos, uma variedade de ácidos foi usada com sucesso para o tratamento de verrugas plantares. Essa técnica é usada ocasionalmente para o tratamento de verrugas que retornaram após o tratamento com outras técnicas e às vezes é usada como terapia inicial. Assim como a terapia queratolítica, é necessária aplicação repetida. A aplicação de ácidos em casa é muito perigosa; portanto, são necessárias idas semanais ou quinzenais ao consultório. Uma série de ácidos pode ser utilizada (ácido dicloroacético está disponível comercialmente).

O tratamento é o descrito a seguir. O calo em excesso é aparado. A área circundante é protegida com vaselina. A lesão inteira é revestida com ácido, e o ácido é trabalhado na verruga com um palito de dentes afiado. Esse procedimento é repetido a cada 7 a 10 dias.

Formol. Pode ser considerado para casos resistentes. As verrugas em mosaico ou outras áreas grandes envolvidas podem ser tratadas com imersões diárias por 30 minutos em solução de formalina a 4%. O tecido fixo, firme, é aparado antes da subsequente imersão. A solução de formaldeído (a 10%) está comercialmente disponível para aplicação direta nas verrugas (o autor se refere à comercialização nos EUA). Há um risco de induzir a sensibilização ao formol.

Criocirurgia. A criocirurgia na planta do pé pode produzir uma bolha profunda, dolorosa e interferir na mobilidade. Aplicações suaves e repetidas de nitrogênio líquido são preferíveis a um tratamento agressivo. A crioterapia é igualmente eficaz quando aplicada com um cotonete ou por meio de um *spray*. Uma lâmina cirúrgica é usada para diminuir o volume da verruga antes do congelamento. O nitrogênio líquido é aplicado até que a formação de uma bola de gelo tenha se espalhado a partir do centro, incluindo uma margem de 2 mm ao redor de cada verruga. Um ciclo duplo ou triplo de congelamento e descongelamento pode ser mais eficaz do que um congelamento único. O tratamento é realizado a cada 2 a 4 semanas durante até 3 meses.

Verrugas subungueais e periungueais

As verrugas subungueais e periungueais (Figs. 12-24 e 12-25) são mais resistentes a métodos químicos e cirúrgicos de tratamento do que as verrugas localizadas em outras áreas. Uma verruga perto da unha pode ser apenas a "ponta do *iceberg*"; uma parte muito maior da verruga pode estar submersa sob a unha.

TRATAMENTO. As pontas dos dedos das mãos e dos pés são uma área restrita. As medidas terapêuticas que causam inflamação e edema, como criocirurgia, podem produzir dor considerável.

Criocirurgia. Pequenas verrugas periungueais respondem a criocirurgia conservadora; as verrugas que se estendem sob a unha não respondem. O uso de criocirurgia agressiva sobre nervos superficiais nos aspectos volar ou lateral das falanges proximais dos dedos causou neuropatia. Podem ocorrer alterações permanentes nas unhas caso a matriz ungueal seja congelada.



Figura 12-24 Verrugas periungueais. As verrugas podem estender-se sob a unha. O ato de roer a cutícula pode espalhar as verrugas.

Cantaridina. A cantaridina (Cantharone®) provoca a formação de bolhas na junção dermoepidérmica, mas não causa cicatrizes. Os efeitos adversos são hiperpigmentação pós-inflamatória, formação dolorosa de bolhas e disseminação das verrugas para a área de formação de bolhas.

No tratamento, aplica-se a solução sobre a superfície e deixa-se secar. O paciente é observado 1 semana mais tarde para avaliação. As bolhas são abertas e a verruga remanescente é novamente tratada. Se não ocorrer formação de bolhas, a cantaridina é aplicada em uma a três camadas e coberta com esparadrapo por 48 horas. Cada camada deve estar seca antes da próxima aplicação de cantaridina. O tratamento é muito eficaz para alguns pacientes, mas existem algumas verrugas que não respondem a aplicações repetidas.

Preparações queratolíticas. Os mesmos procedimentos descritos para o tratamento de verrugas plantares com líquido de ácido salicílico e ácido lático e emplastro de ácido salicílico são úteis para as verrugas periungueais.

Dissecção romba. Quando as medidas convencionais falham, a dissecção romba oferece uma excelente alternativa cirúrgica (Cap. 27). A anestesia local é induzida com lidocaína a 2% sem epinefrina em torno e sob pequenas verrugas. Para as verrugas maiores é necessário um bloqueio do dedo. A hemostasia durante o procedimento é mantida por uma pressão firme sobre as artérias digitais ou com um torniquete elástico. A unha deve ser removida somente se a verruga for muito grande e incrustada. O procedimento é exatamente o mesmo que o descrito para dissecção romba de verrugas plantares.

Oclusão com fita adesiva. A oclusão com fita adesiva pode ser mais eficaz do que a crioterapia para as verrugas vulgares. Para cobrir completamente a verruga, a ponta do dedo é envolta em fita adesiva. A fita permanece no local por 6 dias, é retirada em casa, em seguida é reaplicada de maneira semelhante 12 horas depois e permanece no local por mais 6 dias. Esse procedimento é repetido por até 2 meses.



Figura 12-25 Verrugas periungueais podem estender-se profundamente sob a unha.

MOLUSCO CONTAGIOSO

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. O molusco contagioso é uma infecção por poxvírus de DNA de dupla hélice da pele caracterizada por pápulas dispersas, cor de carne, em forma de cúpula, de 2 a 5 mm e ligeiramente umbilicadas (Fig. 12-26). Ele se espalha através de autoinoculação, arranhaduras ou toque em uma lesão e vômitos. As áreas mais comumente envolvidas são face (Fig. 12-27), axilas, tórax, extremidades, em crianças, e as áreas pubiana e genital, em adultos. As lesões são frequentemente agrupadas; pode haver muitas ou poucas cobrindo uma vasta área. Ao contrário das verrugas, as palmas das mãos e plantas dos pés não são envolvidas. Não é incomum ver eritema e descamação na periferia de uma lesão única ou de várias lesões. Esse pode ser o resultado de uma inflamação decorrente de arranhadura ou pode ser uma reação de hipersensibilidade. As lesões se espalham para a pele inflamada, como áreas de dermatite atópica (Fig. 12-28). A lesão individual começa como uma pápula lisa, em forma de cúpula, de coloração branca a cor de carne. Com o tempo, o centro se torna liso e umbilicado. A maioria das lesões é autolimitada e desaparece espontaneamente em 6 a 9 meses; porém, podem durar de 2 a 4 anos ou mais. O molusco contagioso genital pode ser uma manifestação de abuso sexual em crianças.



Figura 12-26 Molusco contagioso.



Figura 12-27 Molusco contagioso. Inoculação em torno do olho.



Figura 12-28 Molusco contagioso propaga-se rapidamente na pele eczematosa. Esse paciente tem dermatite atópica na fossa poplítea.

MOLUSCO CONTAGIOSO EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV. O molusco contagioso é uma infecção viral cutânea comum e algumas vezes gravemente desfigurante em pacientes com HIV. Ocorrem lesões faciais atípicas seja com múltiplas pápulas pequenas, seja com tumores nodulares gigantes. A criptococose cutânea pode assemelhar-se ao molusco contagioso em pacientes com AIDS. O exame citológico da pele com escova revela leveduras com brotamento encapsuladas. Observa-se uma relação inversa entre a contagem de CD4+ e o número de lesões de molusco contagioso.

DIAGNÓSTICO. Se necessário, o diagnóstico pode ser facilmente estabelecido por métodos laboratoriais. O vírus infecta as células epiteliais, criando grandes corpos de inclusão intracitoplasmáticos e rompendo as ligações celulares pelas quais as células epiteliais geralmente são unidas. Essa falta de aderência faz com que o núcleo central da lesão fique mole. A confirmação rápida pode ser feita removendo uma pequena lesão com cureta e colocando-a com uma gota de hidróxido de potássio entre duas lâminas de microscópio. A preparação é levemente aquecida e, em seguida, esmagada com pressão firme em torção. As pápulas umbilicadas maiores têm um centro mole, e seu conteúdo pode ser obtido pela escavação com uma agulha. Esse material contém apenas as células infectadas e pode ser examinado diretamente em uma preparação de hidróxido de potássio aquecido. As células infectadas são escuras e redondas e dispersam-se com facilidade com uma pressão leve, ao passo que células epiteliais normais são planas e retangulares e tendem a ficar juntas nas lâminas. Os vírions que saem da massa amorfa podem ser observados caso Sedi-Stain, uma coloração supravital usada para corar os sedimentos de urina, seja usada. O azul de toluidina tem os mesmos resultados. Inclusões virais (grandes, eosinofílicas, redondas, corpos intracitoplasmáticos) são facilmente observadas em uma amostra de biopsia fixada e corada.

TRATAMENTO. O tratamento deve ser individualizado. Devem-se usar métodos conservadores que não formam cicatrizes para crianças que têm muitas lesões. As lesões genitais em adultos devem ser definitivamente tratadas para evitar a disseminação por contato sexual (Cap. 11). Novas lesões que são pequenas demais para serem detectadas podem aparecer após o tratamento e podem exigir atenção adicional. Os corticosteroides tópicos são utilizados no tratamento da dermatite próxima ou que envolve as lesões.

Curetagem. As pápulas pequenas podem ser rapidamente removidas com uma cureta e sem anestesia local em adultos. As crianças podem tolerar a curetagem após usar um creme de lidocaína/prilocaína (EMLA®) para analgesia. O creme é aplicado 30 a 60 minutos antes do tratamento. O sangramento é controlado com pressão de uma gaze. A solução de Monsel é dolorosa para ser usada em uma área não anestesiada em crianças. A curetagem é útil quando há poucas lesões, pois fornece o tratamento mais rápido e mais confiável. Pode haver formação de uma pequena cicatriz; portanto, essa técnica deve ser evitada em áreas esteticamente importantes.

Criocirurgia. A criocirurgia é o tratamento de escolha para os pacientes que não se opõem à dor. A maioria das crianças não irá tolerar a criocirurgia. A pápula é tocada levemente com um cotonete banhado em nitrogênio ou *spray* até que a borda congelada branca evolua formando um halo de 1 mm na pele normal ao redor da lesão. Isso deve levar cerca de 5 segundos. Esse método conservador destrói a maioria das lesões em uma a três sessões de tratamento com intervalos de 1 ou 2 semanas e raramente produz uma cicatriz.

Cantaridina. A cantaridina, um extrato quimiovesicante do besouro da família Meloidae, é muito eficaz, bem tolerado e seguro em crianças. Ele penetra na epiderme e induz vesiculação através de acantólise. A cantaridina é moderadamente aplicada em cada lesão não facial com a ponta romba de madeira do aplicador envolta em algodão. O contato com a pele circundante é evitado, e um máximo de 20 lesões é tratado por consulta. As áreas tratadas são lavadas com água e sabão após 4 a 6 horas, ou antes, se ocorrer ardência, desconforto ou vesiculação; a terapia é repetida em intervalos de 2 a 4 semanas. As lesões formam bolhas e podem desaparecer sem deixar cicatrizes. Ocasionalmente, novas lesões aparecem no local da bolha criada com cantaridina. As bolhas e a dor são brandas a moderadas. Algumas vezes ocorrem depressões rasas.

Imiquimod. A aplicação noturna do fármaco imunomodulador imiquimod (Aldara® creme) foi relatada como eficaz em crianças e adultos imunocomprometidos e imunocompetentes. O creme é aplicado durante várias semanas.

Hidróxido de potássio a 5%. Os pais são orientados a aplicar a solução preparada pelo farmacêutico 2 vezes ao dia com um cotonete. Pode ocorrer uma ardência breve logo após a aplicação. A maioria das lesões desaparece em 4 semanas.

Podofilotoxina a 0,5%. Pode-se tentar a aplicação diária de podofilotoxina a 0,5% (Condyloz®) para casos resistentes a outras terapias.

Fita adesiva cirúrgica hipoalergênica. A fita é aplicada uma vez ao dia após o banho e é usada todos os dias até a ruptura da lesão e o vazamento do núcleo. O tempo médio para desaparecimento é de 16 semanas.

Ácido salicílico. O ácido salicílico (Occlusal®) aplicado todos os dias sem oclusão com fita pode causar irritação e incentivar a resolução.

Laserterapia. Lesões na área genital podem ser tratadas com *laser* de dióxido de carbono.

Peeling *com ácido tricloroacético em pacientes imunocomprometidos.* Os pacientes com infecção pelo HIV que têm infecção facial por molusco contagioso foram tratados com *peelings* de ácido tricloroacético. Os *peelings* foram realizados com ácido tricloroacético de 25% a 50% (média, 35%) e foram repetidos a cada 2 semanas, conforme necessário. Um total de 15 *peelings* foram realizados, com uma redução média na contagem de lesões de 40,5% (variação de 0% a 90%).

HERPES SIMPLES

Infecções genitais pelo vírus herpes simples (VHS) são discutidas no Capítulo 11.

As infecções por VHS são causadas por dois tipos diferentes de vírus (VHS-1 e VHS-2), que podem ser distinguidos por exames laboratoriais e testes no consultório. O VHS-1 geralmente está associado a infecções orais, e o VHS-2 está associado a infecções genitais. As infecções genitais por VHS-1 e as infecções orais por VHS-2 estão se tornando mais comuns, possivelmente como resultado do contato sexual oral-genital. Ambos os tipos parecem produzir padrões idênticos de infecção. Muitas infecções são assintomáticas, e somente é possível detectar evidências de infecção prévia por meio de uma titulação elevada de anticorpos IgG. As infecções pelo VHS têm duas fases: a infecção primária, após a qual o vírus se estabelece em um gânglio nervoso, e a fase secundária, caracterizada por doença recorrente no mesmo local. A taxa de recorrência varia com o tipo de vírus e a sua localização anatômica. As recidivas genitais são quase seis vezes mais frequentes do que as recorrências orolabiais; as infecções genitais por VHS-2 recorrem com mais frequência do que as infecções genitais por VHS-1; e as infecções orolabiais por VHS-1 recorrem mais frequentemente do que as infecções orais por VHS-2. As infecções podem ocorrer em qualquer lugar da pele. A infecção em uma área não protege o paciente de infecção subsequente em um local diferente. As lesões são intraepidérmicas e geralmente curam-se sem formação de cicatriz.

Infecção primária

Muitas infecções primárias são assintomáticas e só podem ser detectadas por uma titulação de anticorpo anti-IgG elevada. Como na maioria das infecções por vírus, a gravidade da doença aumenta com a idade. O vírus pode ser transmitido através de gotículas respiratórias, contato direto com uma lesão ativa ou contato com um líquido que contém vírus, como saliva ou secreções do colo do útero, em pacientes sem evidências de doença ativa. Os sintomas ocorrem 3 a 7 dias ou mais após o contato. Sensibilidade, dor, parestesia leve ou queimação ocorrem antes do aparecimento das lesões no local da inoculação. Dor localizada, linfadenopatia sensível, cefaleia, dor generalizada e febre são sintomas prodrômicos típicos. Alguns pacientes não apresentam sintomas prodrômicos.

LESÕES

Vesículas agrupadas sobre base eritematosa aparecem e, posteriormente, umbilicam (Fig. 12-29). As vesículas de herpes simples primário (Figs. 12-32 e 12-33) são mais numerosas e dispersas do que aquelas na infecção recorrente (Figs. 12-34 e 12-37). As vesículas do herpes simples são de tamanho uniforme, em contraste com as vesículas no herpes zóster, que variam de tamanho. As lesões da membrana mucosa acumulam exsudato, enquanto as lesões de pele formam uma crosta. As lesões duram de 2 a 4 semanas, a menos que secundariamente infectadas, e curam sem formação de cicatriz.

O vírus se replica no local da infecção primária. Os vírions são então transportados pelos neurônios através do fluxo axonal

HERPES SIMPLES – EVOLUÇÃO DAS LESÕES



Vesículas em base vermelha são as lesões primárias.



Vesículas evoluem para pústulas e tornam-se umbilicadas.



A umbilicação torna-se pronunciada.



Lesões secam e formam crostas distintas.

Figura 12-29

retrógrado para os gânglios da raiz dorsal, e a latência é estabelecida no gânglio.

Infecção recorrente

O traumatismo localizado na pele (p. ex., a exposição à luz ultravioleta, rachaduras, abrasão) ou alterações sistêmicas (p. ex., menstruação, fadiga, febre) reativam o vírus, que, em seguida, percorre os nervos periféricos para o local da infecção inicial e produz a infecção recorrente focal típica. Infecção recorrente não é inevitável. Muitas pessoas têm aumento no título de anticorpos e nunca apresentam recorrência. Os sintomas prodrômicos de prurido ou ardência, com duração de 2 a 24 horas, assemelham-se às da infecção primária. Dentro de 12 horas, um grupo de lesões evolui rapidamente a partir de uma base eritematosa, formando pápulas e, em seguida, vesículas (Figs. 12-30 e 12-31). As vesículas em forma de cúpula, tensas, tornam-se escavadas rapidamente. Em 2 a 4 dias, elas se rompem, formando erosões semelhantes a aftas na área da boca e vaginal ou erosões cobertas por crostas nos lábios e na pele. As crostas caem em aproximadamente 8 dias, revelando uma superfície rosada reepitelializada. Em contraste com a infecção primária, os sintomas sistêmicos e linfadenopatia são raros, a menos que haja infecção secundária.

A frequência de recorrência varia com a localização anatômica e o tipo de vírus. Infecções orais por VHS-1 recorrem mais frequentemente do que as infecções genitais por VHS-1; as infecções genitais por VHS-2 recorrem seis vezes mais do que infecções genitais por VHS-1, e a frequência de recorrência é menor para as infecções orolabiais pelo VHS-2.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL. O diagnóstico laboratorial de herpes simples é abordado no Capítulo 11, que discute as infecções virais sexualmente transmissíveis. A detecção do vírus do herpes simples por reação rápida em cadeia da polimerase (PCR) é o método mais preciso e confiável de detecção do vírus. Cultura e sorologia também estão disponíveis.

TRATAMENTO. Uma série de medidas pode ser tomada para aliviar o desconforto e promover a cura; elas são descritas nas seções seguintes. O uso adequado de agentes antivirais de uso tópico, oral e endovenoso é descrito (Tabela 12-2 e Quadro 12-1). Os medicamentos orais diminuem a duração da excreção viral, a formação de nova lesão e vesículas e promovem uma rápida cicatrização. A taxa de recorrência subsequente não é influenciada pelo aciclovir. Infecções por VHS resistentes ao aciclovir estão se tornando um problema em pacientes com AIDS. L-Lisina não é eficaz.

Tabela 12-2 Tratamento de Herpes Simples Orolabial por VHS-1

Condição	Imunocompetente	Imumodeprimido (pessoa infectada pelo HIV)
Herpes primário	Aciclovir 200 mg, 5 vezes ao dia, por 7-10 dias Aciclovir 400 mg, 3 vezes ao dia, por 7-10 dias Valaciclovir 1 g, 2 vezes ao dia, por 7-10 dias Famciclovir 250 mg, 3 vezes ao dia, por 7-10 dias	
Herpes recorrente (tratamento episódico)	Aciclovir 400 mg, 3 vezes ao dia, por 5 dias Aciclovir 800 mg, 2 vezes ao dia, por 5 dias Aciclovir 800 mg, 3 vezes ao dia, por 2 dias Valaciclovir 2 g, 2 vezes ao dia, por 1 dia Valaciclovir 500 mg, 2 vezes ao dia, por 3 dias Valaciclovir 1 g, 1 vez ao dia, por 5 dias Famciclovir 125 mg, 2 vezes ao dia, por 5 dias Famciclovir 1.500 mg como dose única Creme de penciclovir a 1%, aplicado a cada 2 h (enquanto acordado), por 4 dias Pomada de aciclovir a 5%, aplicada a cada 3 h, 6 vezes ao dia, por 7 dias *n*-Docosanol (OTC™ Abreva) aplicado 5 vezes ao dia até a cicatrização	Aciclovir 400 mg, 5 vezes ao dia, por 7-14 dias Valaciclovir 1 g, 2 vezes ao dia, por 5-10 dias Famciclovir 500 mg, 2 vezes ao dia, por 7 dias
Herpes recorrente (terapia supressora de longo prazo)	Aciclovir 400 mg, 2 vezes ao dia Valaciclovir 500 mg, 1 vez ao dia, por <9 episódios/ano Valaciclovir 1 g, 1 vez ao dia, por >10 episódios/ano Famciclovir 250 mg, 2 vezes ao dia	Aciclovir 400-800 mg, 2 ou 3 vezes ao dia Valaciclovir 500 mg, 2 vezes ao dia Famciclovir 500 mg, 2 vezes ao dia
Doença grave	Aciclovir, 5-10 mg/kg/peso corporal IV a cada 8 h	

INFECÇÃO RECORRENTE



Figura 12-30 A lesão recorrente é um grupo pequeno de vesículas que, assim como as lesões primárias, evolui formando pústulas umbilicadas e depois crostas.



Figura 12-31 Pequeno grupo de vesículas em uma base eritematosa são as lesões iniciais.

Quadro 12-1 **Infecção por Herpes Simples Recorrente (Medicação Tópica)**
Aplique os cremes com frequência (p. ex., a cada 2 horas)
Aciclovir creme
Penciclovir creme (Denavir®)
n-Docosanol creme (Abreva®), isento de prescrição
Corticosteroides tópicos mais fármaco antiviral oral
Famciclovir (500 mg 3 vezes ao dia por 5 dias) + fluocinonida tópica (0,05%, 3 vezes ao dia, por 5 dias)

Herpes simples orolabial

INFECÇÃO PRIMÁRIA

A transmissão depende do contato íntimo e pessoal com alguém que está excretando VHS. Gengivoestomatite e faringite são as manifestações mais frequentes do primeiro episódio de infecção por VHS-1. A infecção ocorre mais comumente em crianças entre 1 e 5 anos. O período de incubação é de 3 a 12 dias. Embora a maioria dos casos seja branda, alguns são graves. Dor de garganta e febre podem preceder o aparecimento de vesículas dolorosas que ocorrem em qualquer lugar na cavidade oral ou na face (Figs. 12-32 e 12-33). As vesículas coalescem rapidamente, erosando com exsudato superficial, branco, e em seguida amarelo purulento. As crianças não conseguem ingerir líquidos por causa de edema, ulcerações e dor. Há desenvolvimento de linfadenopatia cervical sensível. A febre desaparece em 3 a 5 dias, e dor na boca e erosões geralmente desaparecem em 2 semanas; em casos graves, podem durar 3 semanas.

INFECÇÃO RECORRENTE

As recorrências apresentam uma média de duas ou três por ano, mas podem ocorrer até 12 vezes por ano. As infecções orais por VHS-1 recorrem com mais frequência do que as infecções orais por VHS-2. O herpes simples oral recorrente pode surgir como um agrupamento localizado de pequenas úlceras na cavidade oral, mas a manifestação mais comum consiste em erupções na borda do vermelhão do lábio (herpes labial recidivante) (Figs. 12-34 a 12-37). Febre ("bolhas da febre"), infecções do trato respiratório superior e a exposição à luz ultravioleta, dentre outras coisas, podem preceder o início. O curso da doença na região orolabial é o mesmo de outras áreas. Os pacientes imunodeprimidos estão sob risco maior de desenvolver lesões nos lábios, na cavidade oral e na pele circundante. As lesões também podem aparecer no lábio superior e queixo. A taxa de recorrência e a história natural de longo prazo não estão bem definidas. Muitas pessoas sofrem uma redução da frequência de recidivas, mas outras sofrem um aumento. Uma história de herpes labial recidivante está presente em 38% dos estudantes universitários. A prevalência de excreção assintomática do VHS após recorrência varia de 1% a 5% em adultos.

TRATAMENTO. Uma série de modalidades de tratamento tem sido utilizada para o herpes na borda do vermelhão. Aciclovir, famciclovir e valaciclovir oral podem ser usados para tratar a infecção primária e recorrências episódicas e para supressão (Tabela 12-2 e Quadro 12-1). Os fármacos antivirais orais têm um benefício clínico modesto somente se iniciados muito cedo depois da recidiva. Eles podem ser úteis em pacientes cujas recorrências estão associadas a doença clínica prolongada. Os fármacos antivirais orais podem alterar a gravidade da reativação induzida pelo sol. O tratamento profilático de curto prazo pode ajudar os pacientes que preveem atividade de alto risco (p. ex., exposição a luz solar intensa). A administração intermitente não altera a frequência das recorrências posteriores.

LESÕES PRIMÁRIAS POR HERPES SIMPLES



Figura 12-32 A boca está inflamada. As vesículas umbilicadas são amplamente espalhadas pela área perioral.



Figura 12-33 O paciente está febril. As lesões não são agrupadas como no herpes recorrente.

LESÕES DE HERPES RECORRENTE



Figura 12-34 Toda a superfície dos lábios está envolvida nesse caso, estimulada pela exposição ao sol.



Figura 12-35 A recorrência envolve duas áreas simultaneamente.



Figura 12-36 O herpes recorrente começa com um pródromo de prurido ou ardência. Um grupo de vesículas aparece em uma base eritematosa. Episódios anteriores na mesma área são típicos.



Figura 12-37 Vesículas de herpes recorrente evoluem em alguns dias formando crostas. O diagnóstico é sugestivo porque as crostas são redondas, pequenas e agrupadas. Episódios anteriores confirmam o diagnóstico.

TRATAMENTO COMBINADO. Os corticosteroides em combinação com um agente antiviral oral podem ser benéficos para o tratamento do episódio do herpes labial. O famciclovir (500 mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias) e fluocinonida tópica (0,05%, 3 vezes ao dia, durante 5 dias) reduziram significativamente o tamanho da lesão e a dor.

TRATAMENTO TÓPICO. Os tratamentos tópicos incluem creme de penciclovir (Denavir®), *n*-docosanol creme (Abreva®) e aciclovir creme. Abreva® é um fármaco isento de prescrição. O creme é aplicado com frequência (p. ex., a cada 2 horas enquanto acordado) ao primeiro sinal de sintomas prodrômicos ou eritema. Esses cremes podem encurtar um episódio de herpes labial por algumas horas ou um dia e podem não valer a pena devido ao alto custo. Muitos pacientes acreditam que esses cremes são eficazes e os preferem à medicação oral.

Os lábios devem ser protegidos da exposição ao sol com um creme opaco como o óxido de zinco ou com agentes bloqueadores solares incorporados a um hidratante para os lábios (p. ex., ChapStick® nos Estados Unidos). Água gelada ou compressa com solução de Burow diminui o eritema e desbrida as crostas, promovendo cicatrização.

Os cremes hidratantes podem ser aplicados se os lábios estiverem muito secos.

Herpes simples cutâneo

O herpes simples pode surgir em qualquer superfície da pele (Figs. 12-38 e 12-39). É importante identificar todas as características típicas ao tentar-se diferenciar herpes cutâneo de outras erupções vesiculares.

HERPES DO GLADIADOR. O herpes cutâneo em atletas envolvidos com esportes de contato é transmitido através do contato direto da pele com a pele. Esse é um risco de saúde reconhecido em lutadores (herpes do lutador) (Fig. 12-40). A identificação imediata e a exclusão de lutadores com lesões de pele podem reduzir a transmissão. Os surtos podem levar à exclusão de atletas de eventos desportivos e necessitam de terapia antiviral profilática durante toda a temporada desportiva.

HERPES OCULAR. A infecção ocular por VHS é uma causa de cegueira córnea. Os pacientes com herpes ocular frequentemente relatam uma história prévia de herpes primário na cavidade oral. A inoculação ocular por VHS pode causar queratoconjuntivite unilateral ou bilateral, ulcerações oculares recorrentes e comprometimento da visão, que exige uma terapia antiviral.



Figura 12-38 O herpes pode infectar toda a superfície cutânea. Aqui, o diagnóstico inicial foi uma infecção bacteriana.



Figura 12-39 Esse é um quadro típico de recidiva. O diagnóstico inicial foi de impetigo.



Figura 12-40 Herpes do gladiador. As lesões podem ser numerosas em lutadores e envolvem uma vasta área da superfície da pele.

HERPES SIMPLES CUTÂNEO



Figura 12-41 Panarício herpético. Pústulas agrupadas podem ser diagnosticadas como uma infecção bacteriana. A recorrência no mesmo local foi o indício para o diagnóstico.



Figura 12-42 Panarício herpético. Inoculação após exame da boca do paciente.



Figura 12-43 Herpes das nádegas. O diagnóstico é sugestivo devido à apresentação clássica de doença recorrente com vesículas agrupadas altamente típicas, de tamanho uniforme sobre uma base eritematosa. Essa apresentação é observada quase exclusivamente em mulheres. As recidivas podem ser frequentes e muito perturbadoras; a terapia supressora pode melhorar significativamente a qualidade de vida.



Figura 12-44 Herpes recorrente das nádegas. Lesões recorrentes na mesma área que evoluem de vesículas para crostas fazem o diagnóstico clínico. Os pacientes com herpes das nádegas podem ter recidivas em diversas áreas das nádegas. Grupos de cicatrizes redondas pequenas podem ser a única evidência de recorrências anteriores.

PANARÍCIO HERPÉTICO. O panarício herpético é a infecção herpética cutânea da polpa da falange distal da mão. Resulta de inoculação direta do dígito envolvido, através da pele ferida por herpes simples por VHS-1 ou VHS-2. O herpes simples da ponta do dedo (Figs. 12-41 e 12-42) pode se assemelhar a um grupo de verrugas ou a uma infecção bacteriana. Profissionais de saúde que tiveram contato frequente com secreções orais costumavam ser o grupo mais acometido; a incidência diminuiu, provavelmente como resultado do aumento da conscientização sobre a doença e precauções mais rigorosas para controle de infecção. Em crianças em tenra idade, está associado a inoculação de VHS-1 através da sucção do polegar durante gengivoestomatite herpética primária. Em adolescentes e adultos, está associado ao contato digital-genital.

HERPES SIMPLES DAS NÁDEGAS. O herpes simples da região glútea é muito mais comum em mulheres (Figs. 12-43 e 12-44). A causa da infecção nessa área não foi identificada.

HERPES SIMPLES DO TÓRAX. O herpes simples da região lombossacral ou tórax pode ser muito difícil de ser diferenciado do herpes zóster; o diagnóstico se torna evidente apenas no momento da recorrência.

TRATAMENTO. Os fármacos antivirais orais são úteis para a terapia supressiva, especialmente para infecções recorrentes das pontas dos dedos e nádegas.



Figura 12-45 Eczema herpético. Inúmeras lesões espalhadas pela face nesse paciente com dermatite atópica ativa.

Eczema herpético

O eczema herpético (erupção variceliforme de Kaposi) é a associação de duas doenças comuns: dermatite atópica e infecção pelo VHS. Determinados lactentes e adultos atópicos podem desenvolver início rápido de herpes simples cutâneo difuso. A gravidade da infecção varia de leve e transitória a fatal. A doença é mais comum em áreas de dermatite atópica ativa ou recentemente cicatrizada, em especial na face, mas a pele normal pode estar envolvida. A doença na maioria dos casos é uma infecção primária por VHS. Em determinado estudo, um terço dos pacientes atendidos apresentou história de herpes labial em um progenitor na semana anterior. As recidivas são raras e geralmente limitadas. Aproximadamente 10 dias após a exposição, houve desenvolvimento de várias vesículas, que se tornaram pustulosas e acentuadamente umbilicadas (Figs. 12-45 e 12-46). Comumente ocorre infecção estafilocócica secundária. Novos grupos de vesículas podem aparecer durante as semanas seguintes. A disseminação viral mais intensa está localizada em áreas de dermatite, mas a pele de aparência normal pode estar envolvida. Febre alta e adenopatia ocorrem 2 a 3 dias após o início de vesiculação. A febre desaparece em 4 a 5 dias nos casos simples, e as lesões evoluem de maneira típica. A viremia com infecção de órgãos internos pode ser fatal. A doença recorrente é mais branda e, em geral, sem sintomas constitucionais.

TRATAMENTO. O eczema herpético do lactente é uma emergência médica; o tratamento precoce com aciclovir pode salvar uma vida. O eczema herpético é tratado com compressas úmidas, frias, de forma semelhante ao tratamento de herpes simples genital difuso. Doses orais de aciclovir de 25 a 30 mg/kg/dia têm sido eficazes. Os recém-nascidos foram tratados com sucesso com aciclovir por via intravenosa, 1.500 mg/m^2/dia administrados durante um período de 1 hora, 3 vezes ao dia. Os antibióticos antiestafilocócicos são uma parte importante do tratamento. As recidivas menos intensas não necessitam de um segundo "curso" de aciclovir. Os adultos respondem à dosagem-padrão de aciclovir por via intravenosa de 250 mg, 3 vezes ao dia. Espera-se que os fármacos antivirais orais (Tabela 12-2) sejam igualmente eficazes.



Figura 12-46 Eczema herpético. As lesões em volta dos olhos são uma apresentação comum nas crianças.

CATAPORA – EVOLUÇÃO DAS LESÕES



"Gota de orvalho numa pétala de rosa"; vesícula de parede fina com líquido claro forma-se em uma base vermelha.



A vesícula torna-se turva e com depressão no centro (umbilicada), a borda é irregular (recortada).



Forma-se uma crosta no centro, que subsequentemente substitui a porção remanescente da vesícula na periferia.

Figura 12-47

VARICELA

A varicela, ou catapora, é uma infecção viral altamente contagiosa que, durante as epidemias, afeta a maioria das crianças urbanas antes da puberdade. A incidência atinge seu pico de maneira acentuada em março, abril e maio (autor refere-se ao período de primavera nos EUA) nos climas temperados. A transmissão ocorre através de gotículas no ar ou líquido vesicular. Os pacientes são contagiosos a partir de 2 dias antes do início da erupção até todas as lesões terem crostas. Os sintomas sistêmicos, a extensão da erupção e as complicações são maiores em adultos do que em crianças; assim, alguns pais expõem intencionalmente seus filhos mais novos. Os pacientes com imunidade celular deficiente, ou aqueles sob uso de fármacos imunossupressores, especialmente corticosteroides sistêmicos, têm um ciclo prolongado com erupções mais extensas e uma maior incidência de complicações. Um ataque de catapora geralmente confere imunidade permanente. Depois de ter produzido a catapora, o vírus varicela-zóster (VVZ) se torna latente nos gânglios ao longo de todo o neuroeixo. Ao contrário do VHS, porém, o VVZ não pode ser cultivado a partir de gânglios humanos. A vacina contra varicela é eficaz e aprovada para uso em crianças e adultos.

EVOLUÇÃO CLÍNICA. O período de incubação dura em média 14 dias, com um intervalo de 9 a 21 dias; no hospedeiro imunodeprimido, o período de incubação pode ser mais curto. Os sintomas prodrômicos em crianças estão ausentes ou são constituídos por febre baixa, cefaleia e mal-estar, que aparece imediatamente antes da erupção ou com ela se inicia. Os sintomas são mais graves nos adultos. Febre, calafrios, mal-estar e dor nas costas ocorrem 2 a 3 dias antes da erupção.

FASE ERUPTIVA. As lesões de diferentes estágios estão presentes ao mesmo tempo em qualquer área do corpo. A formação de nova lesão cessa por volta do 4º dia e ocorre mais formação de crosta por volta do 6º dia; o processo dura mais tempo no paciente imunodeprimido. A lesão começa como uma pápula vermelha de 2 a 4 mm, que desenvolve um contorno irregular (pétala de rosa) à medida que uma vesícula clara de parede fina surge na superfície (orvalho) (Fig. 12-47). Essa lesão "gota de orvalho numa pétala de rosa" é bastante típica. A vesícula fica umbilicada e turva e rompe-se em 8 a 12 horas, formando uma crosta à medida que a base vermelha desaparece. Os grupos recentes de lesões adicionais, que passam pelo mesmo processo, ocorrem em todas as áreas em intervalos irregulares durante os próximos 3 a 5 dias, conferindo o quadro característico de pápulas, vesículas, pústulas e crostas misturadas. Prurido moderado a intenso geralmente está presente durante a fase vesicular. O grau de elevação da temperatura é paralelo à extensão e à gravidade da erupção e varia de 38,3° a 40,5° C. A temperatura volta ao normal quando as vesículas já desapareceram. As crostas caem em 7 dias (em média de 5 a 20 dias) e se curam sem formar cicatriz. Infecção ou escoriação secundária estende o processo até a derme, produzindo uma cicatriz de catapora semelhante a uma cratera. As vesículas frequentemente se formam na cavidade oral e na vagina e rompem-se rapidamente formando múltiplas úlceras semelhantes a aftas.

CATAPORA – PROGRESSÃO DA ERUPÇÃO

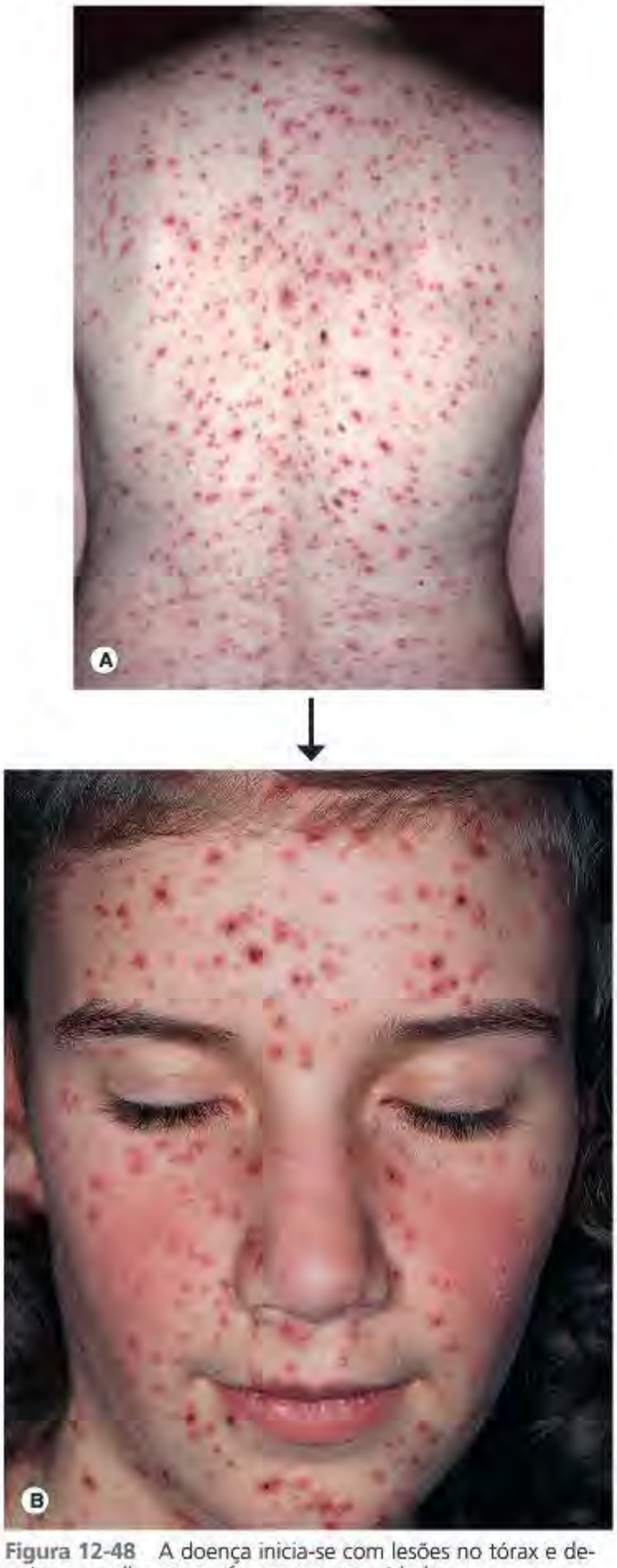


Figura 12-48 A doença inicia-se com lesões no tórax e depois se espalha para a face e as extremidades.

A erupção começa no tórax (distribuição centrípeta) (Fig. 12-48, *A*) e espalha-se para a face (Fig. 12-48, *B*) e extremidades (disseminação centrífuga). O grau de envolvimento varia consideravelmente. Algumas crianças têm tão poucas lesões que a doença passa despercebida. As crianças mais velhas e os adultos têm uma erupção mais extensa que envolve todas as áreas, às vezes com lesões demasiadamente numerosas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. O diagnóstico diferencial inclui erupções medicamentosas, varíola, outros exantemas virais, escabiose, eritema multiforme e picadas de insetos.

COMPLICAÇÕES

Infecção cutânea. A complicação mais comum em crianças é a infecção bacteriana da pele (Fig. 12-49). Deve-se suspeitar de infecção secundária quando as vesiculopústulas desenvolvem áreas desnudadas, úmidas e grandes, especialmente quando as lesões se tornam dolorosas.

Complicações neurológicas. A complicação extracutânea mais comum é o envolvimento do sistema nervoso central. Encefalite e síndrome de Reye são complicações da varicela. Existem duas formas de encefalite. A forma cerebelar observada em crianças é autolimitada e ocorre recuperação completa. Há ataxia com nistagmo, cefaleia, náuseas, vômitos e rigidez de nuca. Os pacientes adultos com encefalite apresentam alteração sensorial, convulsões e sinais neurológicos focais, com uma taxa de mortalidade de até 35%. A síndrome de Reye é uma encefalopatia não inflamatória aguda associada a hepatite ou a metamorfose gordurosa do fígado; 20% a 30% dos casos de síndrome de Reye são precedidos por varicela. A taxa de letalidade é de 20%. Os salicilatos usados durante a infecção por varicela podem aumentar o risco de desenvolvimento de síndrome de Reye.



Figura 12-49 Infecção secundária com impetigo é comum em crianças. Escoriação pode predispor a infecções.

Pneumonia. A pneumonia por varicela ocorre em 1 a cada 400 casos. A pneumonia é rara em crianças normais, mas é a complicação grave mais comum em adultos normais. A pneumonia viral se desenvolve 1 a 6 dias após o início da erupção. Na maioria dos casos é assintomática e só pode ser detectada com um exame de raios X de tórax. Podem ocorrer tosse, dispneia, febre e dor no peito. A taxa de mortalidade por pneumonia da varicela do adulto é de 10% dos pacientes imunocompetentes e 30% dos pacientes imunocomprometidos.

Outros. A hepatite é a complicação mais comum em pacientes imunodeprimidos. Graus leves de trombocitopenia podem acompanhar casos de rotina.

Varicela no paciente imunodeprimido

Pacientes com câncer ou pacientes que estão tomando fármacos imunossupressores, particularmente corticosteroides sistêmicos e intranasais, têm erupções extensas e mais complicações. A taxa de mortalidade de crianças imunodeprimidas ou crianças portadoras de leucemia é de 7% a 14%. Os adultos com doença maligna e varicela têm uma taxa de mortalidade de até 50% (Figura 12-50). A catapora hemorrágica, também chamada de catapora maligna, é uma complicação grave em que as lesões são numerosas, frequentemente bolhosas e ocorre sangramento na pele, na base da lesão. As bolhas ficam marrom-escuras e em seguida pretas à medida que o sangue se acumula no líquido da bolha. Os pacientes geralmente apresentam quadro sistêmico tóxicos, com febre alta e delírio e podem desenvolver convulsões e coma. Eles frequentemente apresentam sangramento gastrointestinal e das membranas mucosas. Comumente há ocorrência de pneumonia com hemoptise. A taxa de mortalidade foi de 71% em uma série de pacientes.

Catapora e infecção pelo HIV

Muitas crianças com infecção pelo HIV que adquirem varicela têm um curso clínico não complicado e têm uma resposta significativa dos anticorpos ao VVZ. Alguns, no entanto, apresentam varicela crônica, recorrente ou persistente. A varicela em pacientes adultos infectados pelo HIV é uma infecção potencialmente grave, mas esses pacientes respondem bem ao tratamento com aciclovir. O estado imunológico à varicela não está correlacionado ao declínio da contagem de células CD4+ e é bem preservado, mesmo em pacientes com menos de 200 células CD4+/mm^3.

Figura 12-50 Varicela hemorrágica. Diversas lesões vesiculares e bolhosas com base hemorrágica.



Catapora durante a gravidez

A varicela durante a gravidez representa um risco tanto para a mãe como para o feto. Em um estudo com 43 mulheres grávidas, 4 desenvolveram pneumonia sintomática e uma morreu da infecção. O tabagismo é um possível fator de risco. As mulheres grávidas com pneumonia que receberam altas doses de aciclovir por via intravenosa, variando de 10 a 18 mg/kg a cada 8 horas, apresentaram rápida melhora. Dosagens mais baixas podem não ser eficazes.

Catapora congênita e neonatal

VARICELA MATERNA

PRIMEIRO TRIMESTRE. A infecção com o VVZ durante a gravidez pode produzir uma embriopatia caracterizada por hipoplasia de membros, coriorretinite, atrofia cortical e cicatrizes cutâneas (síndrome da varicela congênita). O risco é maior quando a infecção ocorre durante as primeiras 20 semanas de gravidez. O risco absoluto de embriopatia após varicela materna nas primeiras 20 semanas de gravidez é de aproximadamente 2%.

SEGUNDO TRIMESTRE. A varicela materna nos meses da metade da gestação pode resultar em catapora fetal não detectada. O recém-nascido que já teve catapora está em risco de desenvolver herpes zóster. Isso pode explicar porque alguns lactentes e crianças desenvolvem herpes zóster sem história conhecida de catapora.

PRÓXIMO AO NASCIMENTO. O tempo de aparecimento das lesões maternas correlaciona-se diretamente com a frequência e gravidade da doença neonatal (Fig. 12-51). Se a mãe tiver varicela 2-3 semanas antes do parto, o feto pode ser infectado no útero e nascer com lesões ou desenvolvê-las em 1 a 4 dias após o nascimento. O anticorpo materno transplacentário protege a criança, e o curso geralmente é benigno. O risco de infecção e de complicações é maior quando o início materno da varicela é de 5 dias antes até 2 dias após o parto. Quando a infecção materna surge mais de 5 dias antes do parto, pode haver desenvolvimento de anticorpos maternos e transferência através da placenta. A infecção materna que desenvolve mais de 2 dias após o parto está associada ao surgimento da doença no recém-nascido aproximadamente 2 semanas mais tarde, ponto em que o sistema imunológico é mais capaz de responder à infecção.

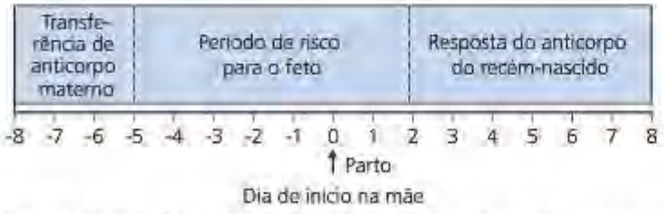


Figura 12-51 Varicela em recém-nascidos. Para recém-nascidos, o risco de infecção por varicela e suas complicações associadas é maior quando o início materno da doença ocorre em um período de 7 dias a 5 dias antes do parto até 2 dias após o parto.

Existe uma alta incidência de varicela disseminada no lactente quando a erupção da mãe aparece 1 a 4 dias antes do parto ou quando a erupção da criança surge 5 a 10 dias após o nascimento. Quando a erupção cutânea materna surge em um período de 5 dias antes do parto, aproximadamente um terço das crianças tornam-se infectadas. Após 5 dias, a transmissão ocorre em aproximadamente 18%. Quando a erupção aparece em crianças entre 5 e 10 dias de idade, a taxa de mortalidade pode ser de até 20%. Nessa situação, o vírus é adquirido por via transplacentária ou por contato com lesões maternas durante o nascimento; não há tempo suficiente para receber os anticorpos maternos necessários. A criança é imunologicamente incapaz de controlar a infecção e apresenta risco grande de desenvolver uma doença disseminada. Essas crianças devem receber imunoglobulina zóster (IGZ), imunoglobulina antivaricela zóster (IGZV) ou gamaglobulina caso IGZ ou IGZV não estiverem disponíveis.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

PCR rápida. A reação em cadeia da polimerase (PCR) rápida é o método mais rápido e preciso para estabelecer o diagnóstico. Colete amostras da lesão utilizando um *swab* de transporte de cultura. O uso de *swab* com ponta com alginato de cálcio, *swab* de madeira ou *swab* de transporte contendo gel não é aceitável para os testes de PCR. Envie a amostra refrigerada.

Cultura. Nos casos duvidosos, o vírus pode ser cultivado a partir do líquido vesicular. A cultura não é facilmente obtida, pois o VVZ é um vírus lábil que é cultivado de maneira muito menos ágil do que o VHS.

Sorologia. O principal valor do teste sorológico é a avaliação do estado imunológico dos pacientes imunodeprimidos, como crianças com doenças neoplásicas, que estão em risco de desenvolver doença grave com infecção pelo VVZ. Existem testes qualitativos e quantitativos que medem anticorpos anti-IgG e anti-IgM. A presença de anticorpos IgM ou um aumento de 4 vezes ou mais na titulação de IgG no soro pareado indica infecção recente. A presença de IgG indica exposição e imunidade anteriores.

Deve-se obter um exame de raios X de tórax se houver desenvolvimento de sintomas respiratórios. A contagem de leucócitos do sangue é variavelmente elevada, mas é necessário obter uma contagem apenas se a doença progredir.

VACINA CONTRA VARICELA

A vacina contra varicela é feita com o vírus vivo atenuado da varicela. Ela foi licenciada nos Estados Unidos em 1995. Ela previne a catapora em 70% a 90% das pessoas que a recebem e previne a varicela grave em mais de 95%. Espera-se que forneça imunidade por toda a vida. Para crianças, recomendam-se duas doses de vacina contra varicela. A primeira dose é recomendada aos 12 a 15 meses de idade. Geralmente é administrada ao mesmo tempo que a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral). A segunda dose é recomendada aos 4 a 6 anos, antes de entrar no jardim de infância ou na primeira série. Pode ser administrada mais cedo, desde que separada da primeira dose por, pelo menos, 3 meses. Pessoas de 13 anos de idade e mais velhas (que nunca tiveram varicela ou não receberam a vacina contra varicela) devem receber duas doses com pelo menos 28 dias de intervalo.

As pessoas não devem tomar a vacina da varicela caso já tenham tido uma reação alérgica com risco de vida a gelatina, ao antibiótico neomicina ou a uma dose anterior da vacina contra a varicela. As mulheres grávidas devem esperar para tomar a vacina contra a varicela até depois do parto. As mulheres não devem engravidar até 1 mês após tomar a vacina contra varicela. A vacina com o vírus vivo atenuado não deve ser administrada em pacientes com infecção por HIV ou em outros pacientes imunodeprimidos.

Quem já teve varicela não precisa da vacina. A cada ano, cerca de 1% das pessoas que receberam a vacina contra a varicela desenvolve catapora. As infecções adquiridas pela vacina são mais leves do que a varicela normal. Os pacientes geralmente têm menos de 50 lesões, que não formam bolhas. Eles também se apresentam afebris e não apresentam complicações.

A incidência de herpes zóster em crianças com leucemia não é maior do que nas crianças que tiveram varicela natural.

TRATAMENTO

As loções antipruriginosas brandas (p. ex., Sarna Anti-Itch® [cânfora e mentol isentos de prescrição]); compressas úmidas, frias; banhos mornos e antitérmicos (excluindo ácido acetilsalicílico por causa de sua associação com a síndrome de Reye) proporcionam alívio sintomático. Os anti-histamínicos (p. ex., hidroxizine) podem ajudar a controlar a escoriação. Os antibióticos orais ativos contra *Streptococcus* e *Staphylococcus* são indicados para lesões secundariamente infectadas.

ACICLOVIR

Crianças e adolescentes. Tratamento inicial oral com aciclovir iniciado em um período de 24 horas após o início da doença para crianças saudáveis com erupção típica de varicela resulta em uma redução da febre 1 dia depois e uma redução aproximada de 15% a 30% na intensidade dos sinais e sintomas cutâneos e sistêmicos. Não se demonstrou que o tratamento reduz a taxa de complicações agudas, prurido, disseminação de infecções ou duração de ausência na escola.

O Comitê em Doenças Infecciosas da American Academy of Pediatrics publicou recomendações para o uso de aciclovir oral em crianças saudáveis com varicela. As recomendações são que: (1) a terapia com aciclovir por via oral não seja rotineiramente recomendada para o tratamento de varicela não complicada em crianças saudáveis e que, (2) para determinados grupos com risco aumentado de varicela grave ou suas complicações, o tratamento com aciclovir por via oral para varicela seja considerado caso possa ser iniciado nas primeiras 24 horas após o início da erupção cutânea. Esses grupos incluem indivíduos não grávidos saudáveis, de 13 anos de idade ou mais velhos, e as crianças com idade superior a 12 meses com uma doença crônica cutânea ou pulmonar e aqueles que estão recebendo terapia de longo prazo com salicilato, embora não se tenha demonstrado que no último caso o risco reduzido para síndrome de Reye tenha resultado da terapia com aciclovir oral ou de uma doença mais branda com varicela.

Adultos. O tratamento precoce com aciclovir oral (800 mg, 5 vezes por dia durante 7 dias) diminui o tempo de cicatrização cutânea da varicela do adulto, diminui a duração da febre e modera os sintomas. O início da terapia após o primeiro dia da doença não tem nenhum valor em casos de varicela não complicada do adulto.

Pacientes imunocomprometidos. Os estudos mostram que pacientes imunodeprimidos tratados com aciclovir apresentaram morbidade reduzida decorrente da disseminação visceral; houve um efeito modesto sobre a doença cutânea (Tabela 12-2). O aciclovir (500 mg/m^2 por via intravenosa a cada 8 horas durante 7 a 10 dias) é o fármaco de escolha para o tratamento da varicela em pacientes imunodeprimidos.

A infusão contínua de aciclovir pode ser benéfica para infecções por VVZ graves, ameaçadoras da vida, que são resistentes ao tratamento com o esquema convencional, e talvez até mesmo infecções por vírus do herpes resistentes ao aciclovir. Uma infusão contínua de aciclovir a uma taxa de 2 mg/kg de peso corporal/hora (2.250 mg/dia) foi eficaz em um relato.

As cepas de VVZ resistentes ao aciclovir foram relatadas em pacientes com AIDS. O foscarnet é potencialmente eficaz em cepas de VVZ resistentes ao aciclovir.

VZIG. O tratamento preventivo está disponível após a exposição à varicela para as pessoas suscetíveis que não são indicadas para receber a vacina contra o vírus. A imunoglobulina contra o varicela-zóster (VZIG) pode prevenir ou modificar a doença após o contato com alguém com catapora. A VZIG é recomendada somente para pessoas com alto risco de desenvolver doença grave, que não são indicadas para receber a vacina da varicela.

Os indivíduos a seguir podem ser incluídos nesse grupo:

- Recém-nascidos cujas mães tenham varicela 5 dias antes a 2 dias após o parto;
- Os bebês prematuros expostos à varicela no primeiro mês de vida;
- Crianças com leucemia ou linfoma que não foram vacinadas;
- Pessoas com imunodeficiências celulares ou outros problemas do sistema imunológico;
- Pessoas que recebem medicamentos, tais como altas doses de esteroides sistêmicos, que suprimem o sistema imunológico;
- Mulheres grávidas.

Não há comprovação de que a VZIG seja útil no tratamento da varicela ou de zóster clínico ou na prevenção de herpes zóster disseminado. A duração da proteção é estimada em 3 semanas. Os pacientes expostos novamente mais de 3 semanas após uma dose de VZIG devem receber outra dose completa. A VZIG é administrada por via intramuscular.

A VZIG deve ser administrada o mais rapidamente possível, mas não mais que 96 horas após a exposição à varicela. A produção de VZIG foi descontinuada nos Estados Unidos em 2006. Um produto semelhante, VariZIG, está disponível atualmente.

GAMAGLOBULINA. A gamaglobulina intravenosa pode ser um substituto aceitável caso a VZIG não esteja disponível.

HERPES ZÓSTER

O herpes zóster, uma infecção cutânea viral que geralmente envolve a pele de um único dermátomo (Fig. 12-52), ocorre durante a vida de 10% a 20% de todas as pessoas. Pessoas de diversas idades são acometidas; ocorre regularmente em indivíduos jovens, mas a incidência aumenta com a idade à medida que a imunidade das células T ao vírus diminui. Os pacientes que apresentam imunossupressão de células T estão em maior risco. Há um aumento da incidência de zóster em crianças normais que adquirem varicela com menos de 2 meses de idade. Os pacientes com herpes zóster não são mais propensos a ter uma malignidade subjacente. O zóster pode ser o primeiro sinal clínico de desenvolvimento da AIDS em indivíduos de alto risco.

O zóster resulta da reativação do vírus da varicela que entrou nos nervos cutâneos durante um episódio anterior de varicela, trafegou para os gânglios da raiz dorsal e permaneceu em estado latente. Idade, fármacos imunossupressores, linfoma, fadiga, transtornos emocionais e radioterapia têm sido relacionados com a reativação do vírus que, posteriormente, trafega de volta ao longo do nervo sensorial, infectando a pele. Alguns pacientes, particularmente crianças com zóster, não têm nenhuma história de catapora. Eles podem ter adquirido a varicela por via transplacentária. Embora relatado, o herpes zóster adquirido através do contato direto com um paciente com varicela ativa ou zóster é raro. Após contato com esses pacientes, as infecções são mais propensas a resultar da reativação de infecção latente. A reativação do vírus geralmente ocorre uma vez na vida; a incidência de um segundo ataque é inferior a 5%.

O vírus varicela-zóster pode ser cultivado a partir de vesículas durante uma erupção. Ele também pode causar varicela naqueles que não foram previamente infectados.

Os idosos são os que têm maior risco de desenvolver dor segmentar, que pode continuar por meses após as lesões de pele cicatrizarem.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A dor pré-eruptiva (neuralgia pré-herpética), prurido ou ardência, geralmente localizado no dermátomo, precede a erupção em 4 a 5 dias. Foi relatado um período prolongado de dor (7 a 100 dias). A dor pode simular pleurisia, infarto do miocárdio, doença abdominal ou enxaqueca e pode apresentar um problema de difícil diagnóstico, até que a erupção típica forneça a resposta. A sensibilidade pré-eruptiva ou hiperestesia em todo o dermátomo é um sinal preditivo útil. Zóster sem erupções é relacionado com neuralgia segmentar, sem uma erupção cutânea, e é raro. Os sintomas constitucionais de febre, cefaleia e mal-estar podem preceder a erupção em vários dias. Pode haver presença de linfoadenopatia regional. A dor segmentar e os sintomas constitucionais diminuem gradualmente à medida que a erupção aparece e depois evolui (Fig. 12-53). Os sintomas prodrômicos podem estar ausentes, particularmente em crianças.

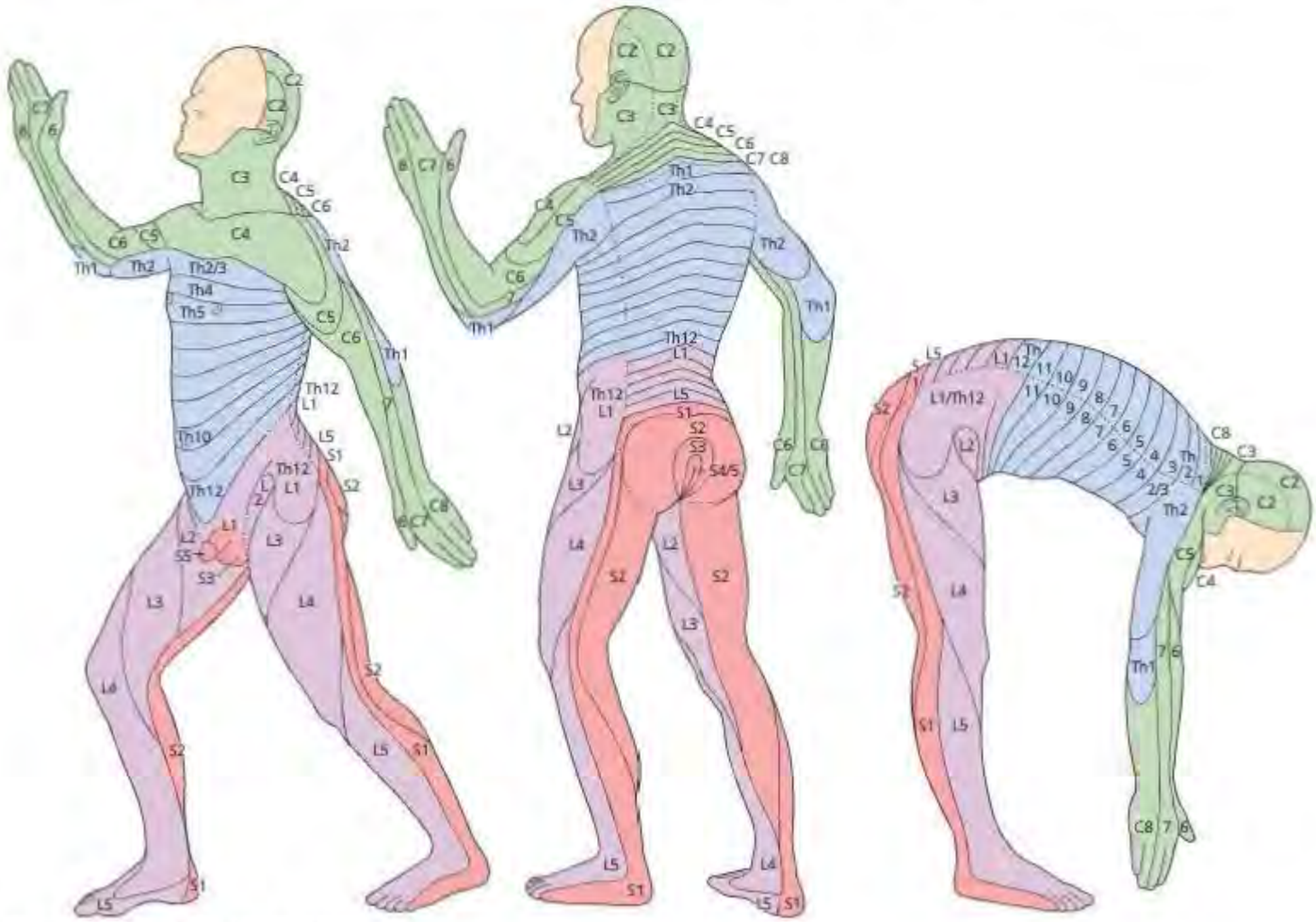


Figura 12-52 Áreas de dermátomos.

HERPES ZÓSTER – EVOLUÇÃO DAS LESÕES



Grupo de vesículas que variam de tamanho. Vesículas de herpes simples são de tamanho uniforme.



Vesículas tornam-se umbilicadas e depois formam crostas.



Grupos confluentes de vesículas em um caso altamente inflamado.



Vesículas evoluem para crostas e podem subsequentemente formar cicatriz se a inflamação for intensa.

Figura 12-53

FASE ERUPTIVA. A erupção começa com placas vermelhas inchadas de tamanhos variados e dissemina-se envolvendo parte de um dermátomo ou sua totalidade (Figs. 12-54 a 12-61). As vesículas surgem em grupos a partir da base eritematosa e tornam-se turvas, com secreção purulenta por volta do 3º ou 4º dia. Em alguns casos, não há formação de vesículas, ou elas são tão pequenas que são difíceis de ver. As vesículas variam em tamanho, em contraste com o conjunto de vesículas de tamanho uniforme observado no herpes simples. Sucessivos grupos de vesículas continuam a surgir por mais 7 dias. As vesículas sofrem umbilicação (Fig. 12-53) ou ruptura antes de formar uma crosta, que cai em 2 a 3 semanas. Pacientes idosos ou debilitados podem ter uma evolução prolongada e difícil. Para eles, a erupção é tipicamente mais extensa e inflamatória, ocasionalmente resultando em bolhas hemorrágicas, necrose da pele, infecção bacteriana secundária ou cicatrizes extensas, que por vezes são hipertróficas ou queloidais.

Embora geralmente limitada à pele de um único dermátomo (Fig. 12-54), a erupção pode envolver um ou dois dermátomos adjacentes (Fig. 12-55). Às vezes, surgem algumas vesículas ao longo da linha média. A erupção é rara em dermátomos bilateralmente simétricos ou assimétricos. Aproximadamente 50% dos pacientes com zóster não complicado têm uma viremia, com o aparecimento de 20 a 30 vesículas espalhadas sobre a superfície da pele fora do dermátomo acometido. Possivelmente pelo fato de a varicela ser centrípeta (localizada no tórax), a região torácica é acometida em dois terços dos casos de herpes zóster. Um ataque de herpes zóster não confere imunidade duradoura, e é possível, embora muito raro, ter dois ou três episódios na vida.

DOR. A dor aguda associada ao herpes zóster e à neuralgia pós-herpética (NPH) é neuropática e resulta de lesão dos nervos periféricos, alterando o processamento de sinais pelo sistema nervoso central. Após a lesão, os neurônios periféricos descarregam espontaneamente, têm menor limiar de ativação e apresentam respostas exageradas a estímulos. O recrescimento axonal após a lesão produz brotos nervosos que também estão propensos à descarga não provocada. Acredita-se que a atividade periférica excessiva leva a hiperexcitabilidade do corno dorsal, resultando em respostas exageradas do sistema nervoso central a todos os estímulos. Essas mudanças podem ser tão complexas que nenhuma abordagem terapêutica irá melhorar todas as anormalidades.



Figura 12-54 Herpes zóster pode envolver qualquer dermátomo. Os pacientes ficam confusos com essa apresentação. Eles pensam que o "cobreiro" pode aparecer somente no tórax.



Figura 12-55 Herpes zóster pode envolver um, dois ou três dermátomos adjacentes.

HERPES ZÓSTER



Figura 12-56 Apresentação comum com envolvimento de um único dermátomo torácico.



Figura 12-57 Distribuição em único dermátomo unilateral envolvendo o ramo mandibular do quinto nervo.



Figura 12-58 Quase toda a superfície cutânea de um dermátomo é envolvida. Zóster é observado em crianças.



Figura 12-59 Zóster do pênis parece exatamente igual ao herpes simples.



Figura 12-60 Zóster da mão é uma apresentação que confunde. Reação a hera venenosa era o diagnóstico inicial aqui.



Figura 12-61 Zóster com infecção de quase toda a superfície da pele de dois ou três dermátomos.

Herpes zóster após imunização contra varicela

O herpes zóster pode ser menos comum após a vacinação do que após a infecção natural. A incidência de herpes zóster em crianças com leucemia que recebem a vacina é menor do que em crianças leucêmicas que têm infecção natural por varicela.

Herpes zóster e infecção por HIV

O zóster pode ser o primeiro sinal clínico do desenvolvimento da AIDS em indivíduos de alto risco. A incidência de herpes zóster é significativamente maior entre pacientes soropositivos para HIV. O risco de herpes zóster não está associado à duração da infecção por HIV e não é preditiva de progressão mais rápida da AIDS.

Herpes zóster durante a gravidez

O herpes zóster durante a gravidez, independentemente de ocorrer no início ou mais tarde, parece não ter efeitos deletérios sobre a mãe ou o bebê.

Síndromes

ZÓSTER OFTÁLMICO

O herpes zóster oftálmico se apresenta com envolvimento vesicular e eritematoso do dermátomo do VI nervo craniano, parte ipsilateral da testa e pálpebra superior. O quinto nervo craniano, ou trigêmeo, tem três divisões: a oftálmica, a maxilar e a mandibular. A divisão oftálmica ainda se divide em três ramos principais: os nervos frontal, lacrimal e nasociliar. O envolvimento de qualquer ramo do nervo oftálmico é chamado de herpes zóster oftálmico. Constitui 10% a 15% de todos os casos de herpes zóster. O envolvimento do ramo oftálmico do quinto nervo craniano é cinco vezes mais comum que o envolvimento dos ramos maxilar ou mandibular.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Cefaleia, náuseas e vômitos são sintomas prodrômicos. O envolvimento pré-auricular ipsilateral, e, às vezes, o envolvimento nodal submaxilar, é um evento prodrômico comum. A linfadenopatia reativa pode ocorrer mais tarde, com infecção secundária das vesículas. O ramo oftálmico do quinto nervo craniano emite ramos para o tentório e para o terceiro e sexto nervos cranianos, o que pode explicar os sinais meníngeos e, ocasionalmente, as paralisias do terceiro e sexto nervos cranianos associadas ao herpes zóster oftálmico. A erupção se estende desde o nível do olho até o vértex do crânio, mas não cruza a linha média (Figs. 12-62 e 12-63). Herpes zóster oftálmico



Figura 12-62 Herpes zóster (zóster oftálmico). Envolvimento do primeiro ramo do nervo trigêmeo. Vesículas na lateral do nariz são associadas às complicações oculares mais graves.



Figura 12-63 Herpes zóster (herpes zóster oftálmico). Infecção virulenta da pele e dos olhos.

pode ser restrito a determinados ramos do nervo trigêmeo. A ponta e a lateral do nariz e dos olhos são inervadas pelo ramo nasociliar do nervo trigêmeo. As vesículas na lateral ou na ponta do nariz (sinal de Hutchinson) que ocorrem durante um episódio do zóster são associadas às complicações oculares mais graves, como doenças conjuntivais, da córnea, da esclera e outras doenças oculares, embora isso não seja invariável. O envolvimento de outros ramos sensórios do nervo trigêmeo provavelmente produz envolvimento periocular, mas poupa o globo ocular. Ocorre dor aguda em 93% dos pacientes e esta perdura por 6 meses em 31% dos pacientes. Dos pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, a dor persiste por 6 meses em 30% dos casos ou mais, e esse percentual sobe para 71% naqueles com 80 anos ou mais.

Tabela 12-3 Complicações Oculares em 86 Pacientes com Herpes Zóster Oftálmico*

Complicação	Nº de Pacientes
Envolvimento palpebral	11
Envolvimento da córnea	66
Envolvimento da esclera	4
Formação de cicatriz canalicular	2
Uveíte	37
Glaucoma (secundário)	10
Glaucoma (persistente)	2
Catarata	7
Envolvimento neuroftálmico	7
Neuralgia pós-herpética	15

*Alguns pacientes tiveram mais de uma manifestação de envolvimento. Modificado de Womack PV, Liesegang TJ: *Arch Ophthalmol* 101:44, 1983. Com permissão de Mayo Foundation. PMID: 6600391

Envolvimento ocular. Entre 20% e 72% desenvolvem complicações oculares. Uveíte anterior e as diversas variedades de queratite são mais comuns, afetando 92% e 52% dos pacientes com comprometimento ocular, respectivamente. Complicações ameaçadoras da visão incluem queratite neuropática, perfuração, glaucoma secundário, esclerite posterior/síndrome do ápice orbital, neurite óptica e necrose aguda da retina (Tabela 12-3). Vinte e oito por cento dos olhos inicialmente envolvidos desenvolvem doença ocular de longo prazo (6 meses), sendo que uveíte crônica, queratite e ulceração neuropática são as mais comuns.

O tratamento imediato com fármacos antivirais por via oral (Tabela 12-4) reduz a gravidade da erupção cutânea, a incidência e a gravidade de manifestações oculares tardias e a intensidade de NPH. Após 6 meses, são observadas complicações inflamatórias oculares tardias em 29,1% dos pacientes tratados com aciclovir *versus* 50% a 71% dos pacientes não tratados. A pomada oftálmica de aciclovir a 3% pode ser utilizada para complicações oculares estabelecidas.

Síndrome de Ramsay Hunt. A definição restrita da síndrome de Ramsay Hunt (zóster do gânglio geniculado) é a paralisia do nervo facial periférico acompanhada por uma erupção vesicular na orelha (zóster ótico) ou na boca. É causada por zóster do gânglio geniculado. Outros sinais e sintomas frequentes incluem zumbido, perda auditiva, náuseas, vômitos, vertigem e nistagmo. Essas características do VIII nervo craniano são causadas pela proximidade entre o gânglio geniculado e o nervo vestibulococlear dentro do canal ósseo facial. A paralisia de Bell (paralisia facial sem erupção cutânea) está significativamente associada à infecção pelo vírus do herpes simples.

Há envolvimento da porção sensorial e da porção motora do VII nervo craniano. Pode haver perda unilateral do paladar nos dois terços anteriores da língua, bem como vesículas na membrana timpânica, meato auditivo externo, ouvido externo e pavilhão auricular. O envolvimento da divisão motora do VII nervo craniano causa paralisia facial unilateral. Ocorre envolvimento do nervo auditivo em 37,2% dos pacientes, resultando em déficits auditivos e vertigem. A recuperação da paralisia motora geralmente é completa, mas é possível uma fraqueza residual. Sweeney

Tabela 12-4 Fármacos para Infecções por Varicela Zóster*

	Aciclovir (Zovirax®) (cápsulas de 200, 400 e 800 mg)	Famclovir (Famvir™) (comprimidos de 125, 250 e 500 mg)	Valaciclovir (Valtrex™) (pílulas de 500 e 1.000 mg)
Varicela zóster	800 mg, 4 vezes ao dia, por 7 dias	500 mg, 8h/8h, por 7 dias	1 mg, 3 vezes ao dia, por 7 dias
Catapora/varicela	20 mg/kg por dose (800 mg máximo), 4 vezes ao dia, por 5 dias		
Varicela ou zóster em pacientes imunodeprimidos	10 mg/kg, IV, 8h/8h, por 10 dias (dose para adulto)		
Infecções resistentes ao aciclovir: foscarnet (Foscavir™), 40 mg/kg, IV, 8h/8h, por 10 dias			

*Doses mais altas de medicação podem ser necessárias em pacientes infectados pelo HIV.

discute e diagrama a neuroanatomia complexa dessa síndrome. PMID: 11459884

A síndrome também pode resultar do zóster do IX ou X nervos cranianos, pois o ouvido externo tem inervação complexa por ramos de diversos nervos cranianos.

Em comparação com a paralisia de Bell (paralisia facial sem erupção cutânea), os pacientes com síndrome de Ramsay Hunt frequentemente têm paralisia mais grave no início e são menos propensos à recuperação completa. Cerca de 14% desenvolveram vesículas após o início da fraqueza facial. Assim, a síndrome de Ramsay Hunt pode inicialmente ser indistinguível da paralisia de Bell.

Alguns pacientes desenvolvem paralisia facial periférica sem erupção na orelha ou boca, associada a um aumento de quatro vezes em anticorpos anti VVZ. Isso indica que uma proporção de pacientes com "paralisia de Bell" tem síndrome de Ramsay Hunt com zóster sem erupção cutânea. Demonstrou-se que o tratamento desses pacientes com aciclovir e prednisona no prazo de 7 dias a partir do início da doença melhora o desfecho da recuperação da paralisia facial.

Zóster sacral (dermátomos S2, S3 ou S4). Bexiga neurogênica com dificuldade urinária ou retenção urinária foi supostamente associada a zóster do dermátomo sacral S2, S3 ou S4 (Figs. 12-64 e 12-65). A migração do vírus para os nervos autonômicos adjacentes é responsável por esses sintomas.



Figura 12-64 Zóster ilioinguinal e sacral. Zóster dos dermátomos de T12, L1-L2 e S2-S4 pode, ocasionalmente, causar bexiga neurogênica. Retenção urinária aguda e poliúria são os sintomas mais comuns.

COMPLICAÇÕES

Dor e neuralgia pós-herpética. A dor persistente após herpes zóster é chamada de *neuralgia pós-herpética*. É a complicação mais comum e mais temida e a principal causa de morbidade. O risco de NPH aumenta com a idade (especialmente em pacientes com idade superior a 50 anos) e aumenta em pacientes que têm dor intensa ou prurido grave durante o episódio agudo ou que tenham um pródromo de dor dermatomal antes de a erupção aparecer. A dor frequentemente é grave, intratável e enfraquecedora. O paciente protege áreas de hiperestesia para evitar a menor pressão, que ativa outra onda de dor. Há um anseio por algumas horas de sono, mas paroxismos agudos de dor lancinante invadem a mente e o paciente é novamente despertado. "A dor às vezes é tão intensa que o paciente sente-se cansado de viver". PMID: 11087888 Essas palavras foram escritas há mais de 100 anos. Ocorre desespero e, algumas vezes, suicídio, se o paciente não receber esperança e encorajamento.



Figura 12-65 Herpes zóster pode não ser esperado quando as lesões aparecem em áreas incomuns. O pródromo de dor e surgimento súbito de vesículas agrupadas, crostas ou erosões confirmam o diagnóstico. As vesículas são maceradas formando erosões nas áreas intertriginosas.

Duração da dor. A dor pode persistir em um dermátomo por meses ou anos após as lesões desapareceram. A probabilidade de dor de longa duração em pacientes não tratados com fármacos antivirais é baixa. Um estudo amplo forneceu os dados a seguir. Independentemente da idade, a incidência de dor foi de 19,2% em 1 mês; 7,2% em 3 meses e 3,4% em 1 ano. Entre os pacientes menores de 60 anos, o risco de NPH 3 meses após o início da erupção por zóster foi de 2% e a dor era branda em todos os casos. Após 60 anos de idade, tanto a frequência como a intensidade da dor aumentaram, embora dor moderada fosse rara após 3 meses e dor intensa não fosse comum em todos os momentos (Fig. 12-66). A probabilidade de ter NPH grave após 3 meses nessa faixa etária foi de menos de 7%, e foi inferior a 3% em 12 meses.

Uma vez presente, a neuralgia pode persistir durante anos, mas a remissão espontânea pode ocorrer após vários anos.

Fisiopatologia da dor. A neuralgia pós-herpética está associada à formação de cicatriz do gânglio da raiz dorsal e à atrofia do corno dorsal no lado acometido. Essas mudanças são causadas por inflamação extensa que ocorre durante a infecção ativa.

Disseminação. Algumas vesículas podem ser encontradas distantes do dermátomo acometido em pacientes imunocompetentes e provavelmente é resultado da disseminação hematogênica do vírus. A disseminação cutânea é definida como mais de 20 vesículas fora dos dermátomos primários e imediatamente adjacentes. A disseminação visceral (pulmões, fígado, cérebro) ocorre em 10% dos pacientes imunocomprometidos. Além disso, os pacientes com doença de Hodgkin são excepcionalmente suscetíveis ao herpes zóster. Além disso, 15% a 50% dos pacientes com zóster que possuem doença de Hodgkin ativa têm doença disseminada que envolve a pele, os pulmões e o cérebro; 10% a 25% dos pacientes morrem. Nos pacientes com outros tipos de câncer, a morte devido ao zóster é incomum. Os pacientes infectados pelo HIV com zóster apresentam aumento das complicações neurológicas (p. ex., meningite asséptica, radiculite e mielite) e complicações oftalmológicas.

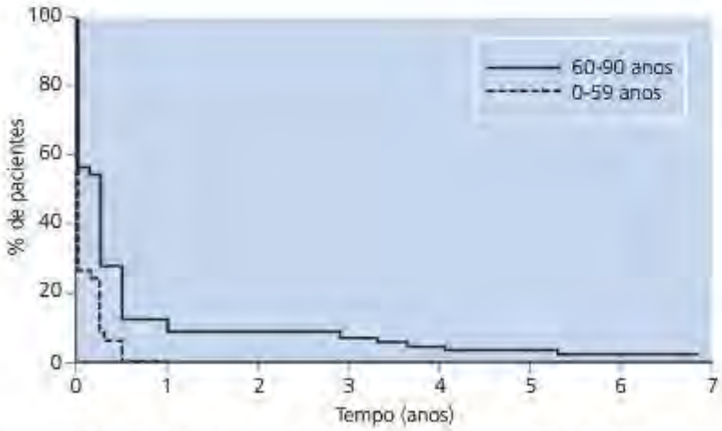


Figura 12-66 Gráfico de duração de qualquer dor desde o início do herpes zóster entre pacientes nos dois grupos etários.

Paresia motora. A fraqueza muscular no grupo de músculos associada ao dermátomo infectado pode ser observada antes, durante ou após um episódio de herpes zóster. A paralisia geralmente ocorre nas primeiras 2 a 3 semanas após o início do exantema e pode persistir por várias semanas. A fraqueza resulta da disseminação do vírus a partir do gânglio da raiz dorsal até o corno anterior da raiz. Pacientes na sexta a oitava décadas de vida são mais comumente envolvidos. As neuropatias motoras geralmente são transitórias, e aproximadamente 75% dos pacientes se recuperam. Elas ocorrem em aproximadamente 5% dos casos de zóster, mas em até 12% dos pacientes com zóster cefálico. A síndrome de Ramsay Hunt é responsável por mais de metade das neuropatias motoras cefálicas.

Encefalite. Os sintomas neurológicos caracteristicamente surgem nas primeiras 2 semanas do início das lesões de pele. É possível que a encefalite seja imunomediada, e não resultado de invasão viral. Os pacientes com maior risco são aqueles com zóster do trigêmeo e disseminado, bem como os imunodeprimidos. A taxa de mortalidade é de 10% a 20%, sendo que a maioria dos sobreviventes recupera-se completamente. O diagnóstico é dificultado pelo fato de que o vírus raramente é isolado do líquido cerebroespinal. A contagem de células e a concentração de proteínas do líquido cerebroespinhal são elevadas na encefalite e em aproximadamente 40% dos pacientes com zóster típico.

Necrose, infecção e cicatrizes. Os pacientes idosos, desnutridos, debilitados ou imunodeprimidos tendem a ter um curso mais virulento e mais extenso da doença. Toda a área da pele de um dermátomo pode ser perdida após vesiculação difusa. Grandes crostas aderentes promovem infecção e aumentam a profundidade do envolvimento (Fig. 12-67). Em seguida, ocorrem cicatrizes, por vezes hipertróficas, ou queloides.



Figura 12-67 Herpes zóster. Envolvimento maciço de um dermátomo: inúmeras vesículas foram substituídas por crostas grandes.

GRAVIDEZ

Herpes zóster durante a gravidez não está associado a morbidade materna ou fetal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Herpes simples. O diagnóstico de herpes zóster em geral é evidente. O herpes simples pode ser extenso, principalmente sobre o tórax. Pode estar restrito a um dermátomo e possuir muitas das mesmas características do zóster (herpes simples zosteriforme). As vesículas de herpes zóster variam em tamanho, enquanto aquelas do herpes simples são uniformes dentro de um agrupamento. Uma recorrência tardia comprova o diagnóstico.

Hera venenosa. Um grupo de vesículas sobre uma base vermelha inflamada pode ser confundido com reação alérgica a hera venenosa.

"Zóster sem erupções". Neuralgia dentro de um dermátomo sem a erupção cutânea típica pode ser confusa. Um aumento simultâneo dos títulos de varicela-zóster por fixação do complemento foi demonstrado em uma série de casos.

Celulite. A erupção do herpes zóster pode nunca evoluir para o estágio vesicular. As placas vermelhas, inflamadas, edemaciadas ou urticariformes podem parecer infectadas, mas geralmente têm uma superfície fina em "pedra de calçamento" indicativa de um conjunto de vesículas minúsculas. Uma biopsia da pele mostra alterações características.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Na maioria dos casos, faz-se um diagnóstico clínico; a confirmação laboratorial geralmente é desnecessária. Os métodos laboratoriais para identificação são os mesmos que para herpes simples. Esfregaços de Tzanck, biopsia de pele, pesquisa de anticorpos, colorações imunofluorescentes para detecção de anticorpos em líquido vesicular, microscopia eletrônica e cultura do líquido vesicular são alguns dos exames a serem considerados. O teste inicial de escolha é um esfregaço citológico (esfregaço de Tzanck). O exame não diferencia herpes simples da varicela. A base de uma lesão precoce é raspada e corada com hematoxilina-eosina, Giemsa, coloração de Wright, azul de toluidina ou coloração de Papanicolau. Células gigantes multinucleadas e células epiteliais que contêm inclusões intranucleares acidófilas são observadas. O zóster é observado cerca de sete vezes mais frequentemente em pacientes com HIV. Deve-se solicitar um teste de HIV se indicado.

VACINA CONTRA VARICELA ZÓSTER. A imunização com uma vacina contra a varicela aumenta a imunidade celular, reduzida em pessoas idosas. Um ensaio de grande porte de uma vacina antiVVZ de vírus vivo atenuado da Oka/Merck (Zostavax®) foi realizado em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. A incidência de herpes zóster foi 51% menor no grupo vacinado (5,4 casos por 1.000 pessoas-ano *versus* 11,1 casos por 1.000 pessoas-ano, P < 0,001). A incidência de neuralgia pós-herpética foi 67% menor (0,5 caso por 1.000 pessoas-ano *versus* 1,4 caso por 1.000 pessoas-ano, P < 0,001). A duração média da dor entre os indivíduos nos quais houve desenvolvimento de herpes zóster foi menor no grupo da vacina do que no grupo placebo (21 dias *versus* 24 dias, P = 0,03), e o grau de dor também foi menor entre os que receberam a vacina (P = 0,008). A vacina foi mais eficaz na prevenção do herpes zóster entre pessoas que tinham de 60 a 69 anos de idade do que entre aqueles que tinham 70 anos ou mais. No entanto, evitou a neuralgia pós-herpética em maior grau entre os que tinham 70 anos ou mais de idade do que entre aqueles que tinham entre 60 e 69 anos. *PMID: 15930418*

Uma única dose da vacina contra herpes zóster é recomendada para adultos com idade igual ou superior a 60 anos, independentemente de terem manifestado ou não um episódio anterior de herpes zóster. Pessoas com doenças crônicas podem ser vacinadas a menos que haja uma precaução aplicável ou alguma contraindicação. Como praticamente todos os adultos de 60 anos de idade ou mais tiveram infecção clínica ou subclínica primária por VVZ (catapora), não é necessário determinar se existe uma história de catapora para vacinação de rotina das pessoas nessa faixa etária.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é a supressão da inflamação, dor e infecção.

ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO. O tratamento para herpes zóster agudo pode acelerar a cura, controlar a dor e reduzir o risco de complicações. O herpes zóster agudo provoca dor mista somática e neuropática (dor decorrente de uma lesão do nervo) de intensidade variável. A dor deve ser controlada. A terapia antiviral nas primeiras 72 horas desde o aparecimento da erupção cutânea ou dor radicular e o uso de analgésicos como os opioides (se necessário), bloqueios de nervos e terapia antidepressiva precoce são as opções de tratamento. A dose e o fármaco devem ser selecionados de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. Se medicamentos analgésicos menos potentes forem ineficazes, devem-se prescrever agentes mais fortes até que a dor seja aliviada ou ocorram efeitos colaterais limitadores da dose. É possível que o tratamento inicial agressivo evite a NPH. O tratamento com amitriptilina e fármacos relacionados, bloqueio de nervos e/ou opioides logo após o desenvolvimento da dor aguda pode ajudar a prevenir a sensibilização do sistema nervoso central que podem levar à persistência da dor. Os pacientes que desenvolvem neuralgia pós-herpética são tratados com gabapentina, pregabalina, opioides, antidepressivos tricíclicos, adesivos de lidocaína a 5% e capsaicina. A neuralgia pós-herpética refratária ao tratamento pode responder a abordagens não farmacológicas por um especialista em controle da dor.

Terapia tópica. Solução de Burow ou água fria podem ser usadas em uma compressa úmida. As compressas, aplicadas durante 20 minutos várias vezes ao dia, maceram as vesículas, removem o soro e a crosta e suprimem o crescimento bacteriano. Uma banheira de hidromassagem com solução de Betadine (povidona-iodo) é particularmente útil na remoção da crosta e do soro que ocorrem com erupções extensas em idosos.

Fármacos antivirais. Os medicamentos antivirais reduzem a gravidade, a duração e a prevalência de NPH em até 50%, mas 20% dos pacientes com mais de 50 anos de idade tratados com famciclovir ou valaciclovir relatam dor por 6 meses (Tabela 12-4).

Aciclovir tópico. Pomada tópica de aciclovir aplicada 4 vezes ao dia durante 10 dias para pacientes imunodeprimidos diminuiu significativamente o tempo de cicatrização completa.

Valaciclovir (Valtrex®). O valaciclovir está disponível apenas como formulação oral. Após a ingestão, o fármaco é convertido em aciclovir no trato gastrointestinal e fígado. A sua biodisponibilidade oral é de três a cinco vezes maior do que a do aciclovir. Estudos demonstram uma vantagem significativa do Valtrex® em comparação com Zovirax® na redução da duração e da incidência da dor, como dor aguda e NPH. O valaciclovir reduziu a duração média da dor de 60 dias após a cura (com aciclovir) para 40 dias. Seis meses após a cura, apenas 19% dos pacientes que tomam valaciclovir tiveram dor, em comparação com 26% dos pacientes que tomaram aciclovir. Os pacientes que podem ter problemas aderindo a uma dosagem 5 vezes ao dia de Zovirax® por via oral e pacientes com alto risco para NPH (p. ex., pacientes idosos e aqueles com dor prodrômica) podem beneficiar-se do uso de valaciclovir.

Famciclovir (Famvir®). O famciclovir é um análogo do penciclovir. É bem absorvido após administração oral e é rapidamente metabolizado em penciclovir no trato gastrointestinal, sangue e fígado. A meia-vida intracelular do fármaco ativo, trifosfato de penciclovir, é muito longa. O famciclovir está disponível para o tratamento oral de herpes zóster agudo não complicado. Os benefícios parecem ser semelhantes aos do aciclovir. Descobriu-se que diminui a duração de NPH entre pacientes idosos em comparação com placebo.

Aciclovir oral e intravenoso. O aciclovir reduz a dor aguda, inflamação, formação de vesículas e derramamento viral. A duração média da dor nos pacientes que recebem aciclovir é de 20 dias contra 62 dias para os seus homólogos que recebem placebo. Vários estudos mostram que não há nenhum efeito sobre o desenvolvimento subsequente de NPH, mesmo em pacientes que experimentam alívio imediato da dor. Um estudo mostrou uma possível redução na incidência de NPH se o tratamento iniciasse dentro de 4 dias a partir do início da dor ou no prazo de 48 horas após o início da erupção cutânea. O aciclovir parece alterar a natureza da NPH. Seu uso deve ser considerado para pacientes imunodeprimidos, debilitados e que desenvolvem doença cutânea extensa e para pacientes com zóster oftálmico que estão em risco aumentado de complicações oculares. O tratamento é mais eficaz quando iniciado dentro das primeiras 72 horas da infecção. Se as lesões não estiverem completamente cobertas por crostas e o paciente tiver mais de 50 anos de idade, for imunodeprimido e/ou tiver zóster trigeminal, o tratamento após 72 horas do início das vesículas deve ser considerado. A dosagem oral recomendada é mostrada na Tabela 12-4. Hidratação e fluxo urinário adequados devem ser mantidos.

Infecção resistente ao aciclovir. Pessoas com AIDS que têm contagens de CD4+ inferiores a 100 células/mm^3 e receptores de transplante, especialmente receptores de aloenxerto de medula óssea, podem sofrer infecções com VVZ resistente ao aciclovir. Os pacientes que receberam previamente tratamento repetido anterior com aciclovir parecem estar em maior risco de abrigar cepas resistentes ao aciclovir. O tratamento com foscarnet (40 mg/kg intravenosos a cada 8 horas) deve ser iniciado no prazo de 7 a 10 dias em pacientes com suspeita de infecções por VVZ resistentes ao aciclovir. O tratamento com foscarnet deve ser continuado durante pelo menos 10 dias ou até que as lesões sejam completamente cicatrizadas.

Herpes zóster disseminado no hospedeiro imunodeprimido. Aciclovir (30 mg/kg/dia em intervalos de 8 horas) e vidarabina (infusão contínua de 12 horas a 10 mg/kg/dia) por 7 dias (mais longo se a resolução da doença cutânea ou visceral for incompleta) são igualmente eficazes para o tratamento de herpes zóster disseminado. A taxa de mortalidade resultante é baixa.

Esteroides orais. Estudos têm demonstrado que a adição de corticosteroides aos antivirais não oferece nenhum benefício na redução de tempo para completar a cessação da dor e não leva a nenhuma outra redução na incidência de neuralgia pós-herpética. O tratamento com corticosteroides pode inicialmente reduzir a dor, mas está associado ao risco de efeitos adversos graves.

Bloqueios nervosos. Os bloqueios simpáticos (gânglio estrelado ou peridural), com bupivacaína a 0,25% acabam com a dor do herpes zóster agudo e, possivelmente, previnem ou aliviam a NPH em pacientes tratados no período de 2 meses do início da fase aguda da doença. São feitas três injeções em dias alternados. Quando há envolvimento de dermátomos torácicos, deixa-se um cateter peridural no local para os 5 dias de terapia para evitar a substituição da agulha a cada vez. As injeções peridurais são feitas no dermátomo mais alto da erupção cutânea ou logo acima dele. Há alívio imediato da dor e todos os sintomas normalmente desaparecem após a segunda injeção. O bloqueio simpático aplicado dentro dos primeiros 2 meses após o aparecimento do herpes zóster agudo conclui a fase aguda da doença, provavelmente por meio da restauração do fluxo sanguíneo intraneural, evitando, assim, a morte das fibras grandes e o desenvolvimento de NPH. Após 2 meses, a lesão às fibras grandes é irreversível.

Tratamento da neuralgia pós-herpética

A natureza da dor. A NPH tem muitas características. Frequentemente, há uma dor constante, com ardência; uma dor paroxística como a de um choque elétrico; e alta sensibilidade da pele, muitas vezes com alodinia (dor decorrente de um estímulo normalmente não doloroso). A dor alodínica decorrente de estimulação tátil leve, como a de roupas, cabelo ou mesmo uma brisa, pode ser um dos problemas mais debilitantes enfrentados pelos pacientes com NPH. Pode haver deterioração da qualidade de vida; os pacientes podem tornar-se reclusos, incapazes de suportar o mais leve contato de roupa contra a pele acometida.

OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA. O tratamento de primeira linha para a dor neuropática pode ser um anticonvulsivante ou, se esse falhar, um antidepressivo de antiga geração, como a amitriptilina ou nortriptilina. Para casos refratários, a terapia crônica como opioide pode ser a única via de alívio, e acumulam-se evidências de que essa abordagem é segura, se as orientações adequadas forem observadas. Alguns dos pacientes que desenvolvem a neuralgia pós-herpética receberão alívio adequado da dor através de tratamentos tópicos, como adesivo de lidocaína a 5% e creme de capsaicina, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos ou opioides. Outros terão pouco ou nenhum alívio. Os efeitos colaterais adversos desses fármacos limitam seu uso.

Veja a Figura 12-68 para o tratamento de herpes zóster e NPH.

TRATAMENTO PARA DOR DO HERPES ZÓSTER E NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

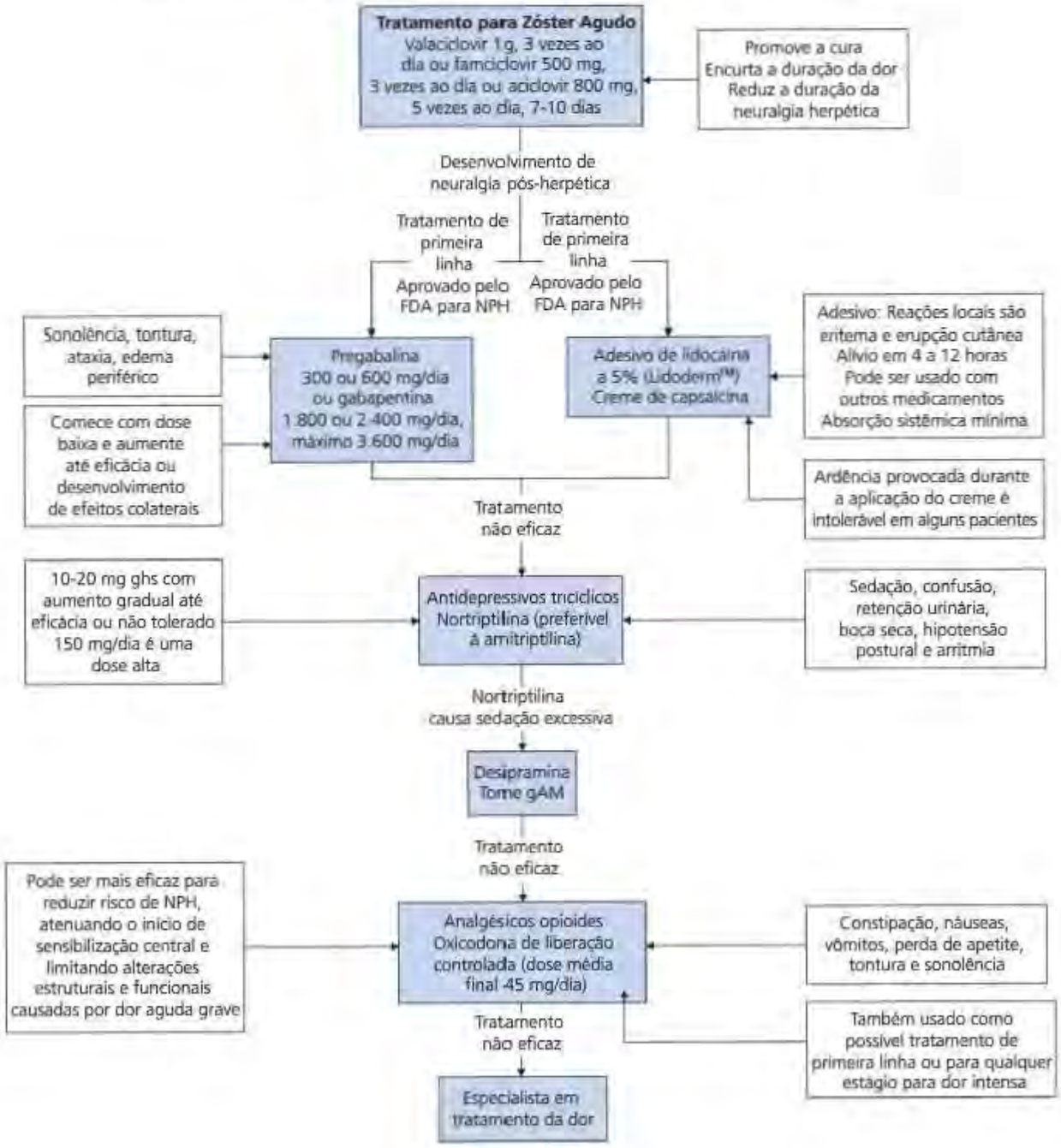


Figura 12-68

TRATAMENTO DE HERPES ZÓSTER E NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

Tratamento tópico com adesivo de lidocaína (Lidoderm®). O adesivo tópico de lidocaína é o primeiro fármaco aprovado pelo FDA para NPH. Não tem efeitos colaterais sistêmicos e é fácil de usar.

Analgésicos. Os analgésicos orais (p. ex., Tylenol® [paracetamol] com codeína, Percodan® [oxicodona HCl], Percocet® [oxicodona HCl e paracetamol]) devem ser usados quando necessário. A aspirina® e outros analgésicos leves são comumente utilizados em pacientes com NPH, mas seu valor é limitado. O ibuprofeno é ineficaz.

Pregabalina e gabapentina. Esses fármacos anticonvulsivantes são eficazes no tratamento da dor e interferência no sono associadas à NPH. Eles são aprovados pelo FDA para o tratamento da neuralgia pós-herpética. O humor e a qualidade de vida também melhoram. O tratamento com pregabalina ou gabapentina resulta em uma redução significativa da dor e melhora do sono. A pregabalina é administrada em duas ou três doses divididas por dia. Comece com uma dosagem de 150 mg/dia; a dosagem pode ser aumentada para 300 mg/dia dentro de uma semana. A dose máxima é de 600 mg/dia.

A gabapentina é iniciada como uma dose única de 300 mg no 1º dia, 600 mg/dia no 2º dia (duas doses de 300 mg) e 900 mg/dia no 3º dia (três doses de 300 mg). A dose pode ser posteriormente ajustada para mais, conforme necessário, para o alívio da dor, para uma dose diária de 1.800 mg (três doses de 600 mg por dia). Em estudos clínicos, a eficácia foi demonstrada em um intervalo de doses de 1.800 mg/dia a 3.600 mg/dia, com efeitos comparáveis em toda a gama de doses. O benefício adicional do uso de doses superiores a 1.800 mg/dia não foi demonstrado.

Antidepressivos tricíclicos. Os antidepressivos tricíclicos proporcionam alívio da dor com resultado de moderado a excelente para o tratamento da neuralgia pós-herpética. Acredita-se que atuam independentemente de suas ações antidepressivas (pois o alívio da NPH ocorre em dosagens menores que as de antidepressivo). Ensaios cruzados comparando a nortriptilina com amitriptilina demonstram que a nortriptilina é o antidepressivo tricíclico preferido; a desipramina pode ser usada em pacientes que apresentam sedação excessiva com a nortriptilina. A nortriptilina é um metabólito não adrenérgico da amitriptilina. O alívio da dor ocorre sem efeito antidepressivo com nortriptilina, e há menos efeitos colaterais com nortriptilina. Portanto, a nortriptilina é o antidepressivo preferido, embora a desipramina possa ser utilizada se o paciente experimentar sedação inaceitável decorrente da nortriptilina. A desipramina tem uma baixa incidência de efeitos anticolinérgicos e sedativos. Até metade dos pacientes não tem uma resposta a esses fármacos ou apresentam efeitos colaterais intoleráveis. Esses fármacos têm apenas um efeito moderado.

Os efeitos colaterais incluem confusão, retenção urinária, hipotensão postural e arritmias. A boca seca ocorre em até 40% dos pacientes em uso de amitriptilina e 25% com nortriptilina. Constipação, sudorese, tonturas, distúrbio de visão perturbada e sonolência ocorrem em até 30% dos pacientes em uso de amitriptilina e 15% com nortriptilina. Use antidepressivos tricíclicos com precauções em pacientes com doença cardiovascular, glaucoma, retenção urinária e neuropatia autonômica. Faça triagem dos pacientes acima de 40 anos de idade para detecção de anormalidades de condução cardíaca.

Oxicodona. A oxicodona de liberação controlada (10 mg a cada 12 horas) é um analgésico eficaz para o tratamento da dor constante, dor espontânea paroxística e alodinia. A dose é aumentada semanalmente, até um máximo de 30 mg a cada 12 horas. Outros descobriram que os narcóticos eram ineficazes para o controle a longo prazo da dor decorrente de NPH e podem estar associados a efeitos colaterais inaceitáveis. Os efeitos colaterais mais comuns são constipação, náuseas e sedação.

Capsaicina. A capsaicina é uma substância química que depleta a substância P transmissora do impulso da dor e impede sua ressíntese dentro do neurônio. O alívio substancial da dor acompanha a aplicação (3 a 5 vezes ao dia) dessa substância química, sob a forma de um creme branco (Zostrix® e Zostrix® HP). Na maioria dos pacientes, o alívio substancial da dor ocorre em 4 semanas. O benefício máximo ocorre quando o creme de capsaicina é aplicado durante várias semanas. A aplicação de EMLA ou lidocaína tópica antes de capsaicina pode evitar ardência. Não aplique a capsaicina em lesões cutâneas não cicatrizadas de zóster agudo. A capsaicina pode ser adquirida sem receita médica. Alguns especialistas acreditam que esse medicamento não é eficaz.

Apoio emocional. Os pacientes com NPH podem sentir-se péssimos por vários meses. O apoio emocional é outra medida terapêutica importante.

Capítulo 13

Infecções Fúngicas Superficiais

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Infecções fúngicas por dermatófitos**
  - *Tinea*
  - Queratólise sulcada
  - Tratamento das infecções fúngicas
- **Candidíase (moniliase)**
  - Candidíase das áreas comumente úmidas
  - Candidíase das grandes dobras cutâneas
  - Candidíase das pequenas pregas cutâneas
- ***Tinea versicolor***
  - Foliculite por *Pityrosporum*

INFECÇÕES FÚNGICAS POR DERMATÓFITOS

Dentre estes dermatófitos, incluem-se um grupo de fungos (os causadores das *tineas*) que, sob a maioria das condições, apresentam a capacidade de infectar e sobreviver apenas na queratina morta, ou seja, na camada superior da pele (estrato córneo ou camada queratinizada), nos pelos e cabelos e nas unhas. Estes fungos não sobrevivem nas mucosas, da boca e da vagina, onde não há formação de camada queratinizada. Muito raramente, os dermatófitos provocam profunda invasão local e disseminação multivisceral em hospedeiros imunocomprometidos. Os dermatófitos são responsáveis pela grande maioria de infecções na pele, unhas e pelos. As lesões têm apresentação variável e são bastante similares às observadas em outras enfermidades; assim, a confirmação laboratorial do diagnóstico é frequentemente necessária. Há evidências de que a suscetibilidade genética pode predispor um paciente ao desenvolvimento de dermatofitoses. Estudos mostram que, embora diversos membros sanguíneos de uma mesma família possam compartilhar manifestações similares da doença, os cônjuges, apesar da exposição prolongada, não são infectados. Pacientes com dermatofitoses crônicas apresentam um defeito relativamente específico na hipersensibilidade do tipo tardio ao *Trichophyton*, mas suas respostas imunológicas, mediadas por células, a outros antígenos estão um pouco diminuídas. Observa-se também uma grande frequência de atopia em pacientes cronicamente infectados.

CLASSIFICAÇÃO. Os dermatófitos são classificados de diversas formas. Os fungos causadores das *tineas* pertencem a três gêneros: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*. Existem diversas espécies de *Microsporum* e *Trichophyton*, mas apenas uma de *Epidermophyton*.

Local de origem. Os dermatófitos antropofílicos crescem apenas na pele, pelos, e unhas de seres humanos. As variedades zoofílicas são originárias de animais, mas podem infectar humanos. Os dermatófitos geofílicos vivem no solo, mas podem infectar humanos.

Tipos de inflamação. A resposta inflamatória aos dermatófitos é variável. De modo geral, dermatófitos zoofílicos e geofílicos estimulam uma forte resposta inflamatória na pele e nos folículos pilosos. A resposta inflamatória a fungos antropofílicos é, geralmente, branda.

Tipos de invasão pilosa. Algumas espécies são capazes de infectar a haste pilosa. O exame microscópico de pelos infectados mostra esporos fúngicos e hifas, seja no interior da estrutura ou na superfície. No padrão *endothrix*, hifas fúngicas são observadas no interior da haste pilosa, enquanto no padrão *ectothrix*, as hifas ocupam o interior e a superfície da haste pilosa.

Os esporos fúngicos podem ser pequenos ou grandes. O tipo de invasão pilosa é ainda classificado como *ectothrix* de esporos pequenos ou grandes e *endothrix* de esporos grandes.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA. *Tinea* significa infecção fúngica. Clinicamente, as infecções por dermatófitos são classificadas segundo a região do corpo acometida. Os dermatófitos, ou fungos causadores de *tinea*, produzem diversos padrões de doenças, de loca-

lização e espécie variadas. A apresentação dos numerosos padrões de doença por espécie é complicada e desnecessária, porque todos os dermatófitos respondem aos mesmos agentes tópicos e orais. É importante estar familiarizado com os padrões gerais de inflamação em diferentes regiões corpóreas e com a capacidade de interpretar, corretamente, um preparado com o hidróxido de potássio de escamações nos pelos, cabelos ou unhas. A identificação da espécie por cultura é necessária apenas em infecções do couro cabeludo, infecções cutâneas inflamatórias e certas infecções ungueais.

A borda ativa. Uma importante característica da inflamação é a borda ativa. Os maiores números de hifas estão localizados na borda ativa, e esta é a melhor área para obtenção de uma amostra a ser examinada em preparado de hidróxido de potássio. Caracteristicamente, a boda ativa é bastante escamativa, eritematosa e levemente elevada (Fig. 13-1). Quando a inflamação é intensa, vesículas são observadas na borda ativa (Fig. 13-2). Este padrão está presente em todas as áreas do corpo, à exceção das palmas das mãos e das plantas dos pés.



Figura 13-1 Infecção por *tinea*.
A, Borda ativa (apresentação clássica). A borda é vermelha, escamativa e levemente elevada. A área central geralmente é mais clara do que a pele normal ao redor.
B, Obtenção de amostra por meio da raspagem perpendicular da borda da lesão.

DIAGNÓSTICO

Preparado úmido com hidróxido de potássio. O exame mais importante e simples para o diagnóstico da infecção por dermatófitos é o exame direto, ao microscópio, com a presença de hifas ramificadas no material queratinizado.

Amostra de raspado. O raspado é obtido segurando-se uma lâmina de bisturi nº 15, perpendicular à superfície cutânea, e, de modo delicado, porém firme, dirigi-la, com diversos movimentos rítmicos, contra a escamação. Caso uma borda ativa seja observada, a lâmina é dirigida a ela, em ângulos retos, até a escamação. Se a lâmina for dirigida do centro da borda para fora, paralelamente à borda ativa, alguma escamação normal pode também ser incluída.

Preparado úmido com hidróxido de potássio. Os pequenos fragmentos de escamação são postos em uma lâmina de microscopia e gentilmente separados. Uma lamínula é colocada. A solução de hidróxido de potássio, a 10% ou 20%, é aplicada com um palito de dentes ou conta-gotas, na borda da lamínula, e permite-se que corra por capilaridade. O preparado é gentilmente aquecido, em chama baixa, e então pressionado, facilitando a separação entre as células epiteliais e as hifas fúngicas. Abaixando o condensador do microscópio e ajustando o contraste luminoso, a identificação das hifas é facilmente identificada.

A lâmina ungueal de queratina é espessa e de difícil digestão. Ela pode ser adequadamente amolecida, deixando alguns fragmentos em diversas gotas de solução de hidróxido de potássio, em um vidro de relógio coberto com uma placa de Petri por 24 horas. Amostras de pelo e cabelo não requerem preparação ou digestão especial, podendo ser examinadas imediatamente.

Microscopia. O preparado é cuidadosamente estudado, avaliando-se toda a área sob a lamínula, em pequeno aumento. A presença de hifas deve ser confirmada pelo exame em objetiva 40×. A lenta rotação, para frente e para trás, do focalizador auxilia a observação de todo o segmento da hifa, que pode estar em diferentes profundidades. Não é incomum encontrar apenas um pequeno



Figura 13-2 Infecção por *tinea*. A borda ativa contém vesículas, indicativas da ocorrência de inflamação aguda.

fragmento de escamação contendo muitas hifas e o restante do preparado, limpo. O preparado inteiro deve ser cuidadosamente analisado.

Interpretação. A interpretação do preparado de hidróxido de potássio exige experiência. Os dermatófitos são observados como filamentos translúcidos, ramificados, em formato de haste (hifas), de espessura uniforme, com linhas de separação (septos) estendendo-se por toda a espessura e aparecendo a intervalos irregulares (Figs. 13-3 e 13-4). A espessura uniforme e os dobramentos e as ramificações característicos distinguem as hifas dos pelos e de outros debris. Os pelos apresentam extremidades afiladas. As linhas que intersectam as paredes celulares, em diferentes planos da descamação, são observadas usando o ajuste fino do microscópio. Algumas hifas contêm uma fileira única de bolhas em seu citoplasma. As hifas podem se fragmentar em segmentos redondos ou poligonais, similares a esporos. As hifas podem ser observadas, combinadas à escamação ou flutuando, livres, na solução de hidróxido de potássio.

Artefatos. O assim chamado artefato em mosaico, produzido por gotículas lipídicas que surgem em fila única entre as células, principalmente em amostras retiradas das palmas das mãos e das plantas dos pés, pode causar confusão (Fig. 13-5). Estas gotículas lipídicas desaparecem quando as células são mais separadas, usando calor e pressão. Embora os esporos e as hifas em ramificação, assim como as hifas simples, sejam observados em infecções superficiais por *Candida* e na *tinea versicolor*, apenas hifas em ramificação são detectadas em infecções por dermatófitos. Cristais de hidróxido de potássio longitudinais, em formato de haste, simulando hifas, podem ser observados, caso o preparado tenha sido excessivamente aquecido.

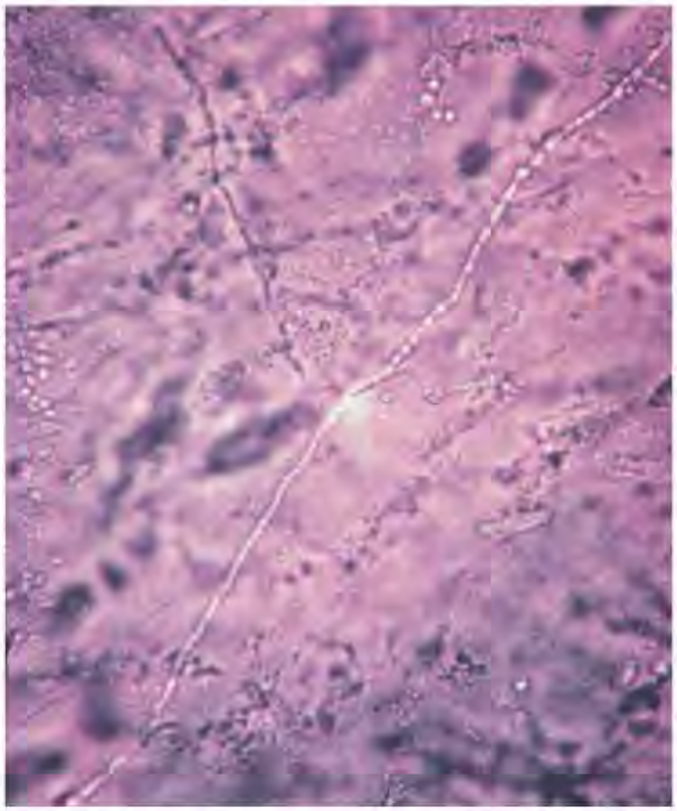


Figura 13-4 Uma gota de corante, adicionada à preparação com hidróxido de potássio, evidencia as hifas. (Cortesia da Dra. Leanor Haley, Centers for Disease Control and Prevention.)

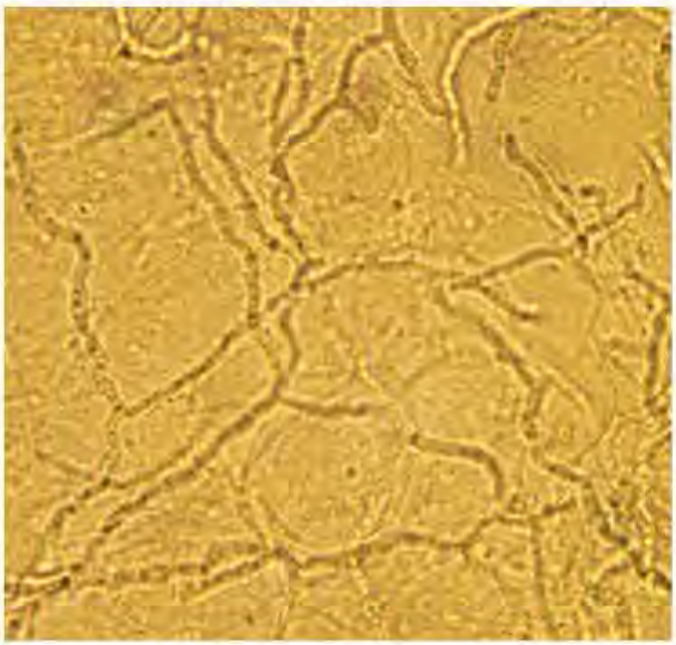


Figura 13-3 Hifas fúngicas na preparação com hidróxido de potássio. A característica típica é a ramificação, a existência de estruturas filamentosas de largura uniforme.

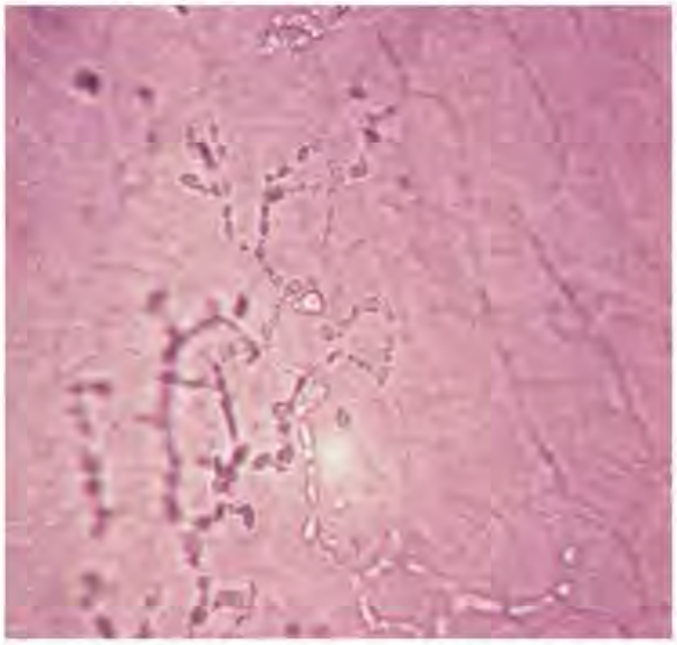


Figura 13-5 Artefato em mosaico. Gotículas lipídicas, observadas como uma fila única entre as células epiteliais, simulam hifas fúngicas nas preparações com hidróxido de potássio. O calor ajuda a separação celular e o desaparecimento do artefato. (Cortesia da Dra. Leanor Haley, Centers for Disease Control and Prevention.)

Colorações especiais. As hifas podem ser difíceis de encontrar em um preparado com hidróxido de potássio. Os métodos de clorazol, Swartz Lamkins ou tinta azul Parker coram, distintamente, as hifas, tornando-as visíveis sob baixo aumento. Colorações especializadas podem ser encontradas em Dermatologic Lab and Supply, Inc. (www.delasco.com).

Cultura. Na maioria dos casos, não é necessário saber a espécie de dermatófito que infecta a pele, já que os mesmos agentes tópicos e orais são ativos contra todos esses fungos. A cultura de fungos deve ser realizada em casos de infecção de pelos e unhas. Em crianças, infecções do couro cabeludo podem ser originadas de um animal que carrega uma determinada espécie de dermatófito. O animal, então, pode ser rastreado e tratado ou sacrificado, prevenindo a ocorrência de novas infecções em outros seres humanos. A lâmina ungueal, principalmente das unhas dos pés, pode ser infectada por não dermatófitos, como o fungo saprófita *Scopulariopsis*, que não responde ao tratamento. A identificação do gênero de fungo responsável pela infecção na lâmina ungueal é, portanto, necessária antes da instituição de um tratamento prolongado.

Técnica do* swab *de algodão para cultura. Um *swab* de algodão estéril que é umedecido com água estéril ou ágar, de uma placa, e esfregado vigorosamente sobre a lesão, produz resultados comparáveis aos obtidos pelo raspado com lâmina de bisturi. Um esfregaço leve sobre a lesão não coleta material suficiente; o *swab*, portanto, pode ser esfregado vigorosamente sobre a parte ativa da lesão, e, então, sobre a superfície do ágar. O *swab* é útil em áreas difíceis de raspar, como o couro cabeludo, as pálpebras, os pavilhões auriculares, o nariz e entre os dedos do pé. O *swab* estéril é menos ameaçador do que a lâmina, sendo mais seguro em situações em que a movimentação súbita de uma criança possa provocar um machucado.

***Meio de cultura para* tinea.** Os dermatófitos são aeróbios e crescem na superfície do meio. Os três tipos de meios de cultura utilizados no isolamento e na identificação são o meio-teste para dermatófitos (DTM), o ágar micobiótico e o ágar dextrose de Sabouraud. Muitos laboratórios de hospitais não têm experiência na interpretação de culturas de fungos, enviando-os para análise em laboratórios externos. O material a ser cultivado pode ser enviado diretamente para um laboratório, já que, diferentemente de bactérias, os fungos permanecem viáveis por dias na escamação e nos pelos, sem ser inoculados em meio de cultura. Alternativamente, muitos hospitais e clínicos utilizam o DTM, que oferece resultados mais rápidos, porém um pouco menos confiáveis.

O DTM é um meio comercializado em tubos, pronto para a inoculação direta. O meio amarelo, que contém o indicador vermelho de fenol, fica rosa na presença de metabólitos alcalinos produzidos por dermatófitos em 6 a 7 dias, mas não muda de cor na presença de produtos metabólitos ácidos de fungos não patogênicos. O meio deve ser descartado após 2 semanas, já que os saprófitas podem induzir uma alteração de cor similar após este período. Com o DTM, a identificação da espécie é possível, mas esta é mais precisa quando o ágar micobiótico ou de Sabouraud é empregado, já que o corante do DTM pode interferir na interpretação.

DTM e onicomicose. O DTM pode ser usado na confirmação de infecções por dermatófitos em pacientes com possível onicomicose. O diagnóstico da onicomicose requer somente a confirmação da infecção por dermatófitos, sem identificação de gênero e espécie. O DTM preenche este requisito e sua confiabilidade diagnóstica é comparável à cultura em laboratórios centrais. Isto permite que o diagnóstico seja estabelecido em consultório e deve ser suficiente quando as seguradoras exigem a confirmação da infecção antes da aprovação do uso de antifúngicos orais.

O ágar micobiótico é uma modificação do ágar Sabouraud, contendo cicloeximida e cloranfenicol, impedindo o crescimento de bactérias e fungos saprófitas; a quantidade de dextrose contida no ágar Mycosel foi reduzida, permitindo o melhor crescimento de dermatófitos.

O ágar Sabouraud, que não contém antibióticos, permite o crescimento da maioria dos fungos, inclusive não dermatófitos. Isto pode ser útil em infecções ungueais, já que a detecção de não dermatófitos é, nestes casos, desejável; o ágar micobiótico, mais seletivo, porém, é melhor na avaliação da *tinea* do couro cabeludo, já que apenas dermatófitos são capazes de causá-la. As culturas geralmente se tornam positivas em 1 a 2 semanas.

Meio de cultura para leveduras. Leveduras podem ser isoladas em placas obtidas em laboratórios de hospitais. O Acu-Nickerson® é um meio comercializado, em inclinação, usado no isolamento e na identificação de espécies de *Candida*.

Exame em lâmpada de Wood. Raios luminosos de comprimento de onda acima de 365 nm são produzidos quando a luz ultravioleta é projetada por um filtro de Wood. Pelos, mas não a pele do couro cabeludo, fluorescem em cor azul-esverdeada, caso infectados por *Microsporum canis* ou *Microsporum audouinii*. O *Trichophyton schoenleinii*, mais raro, produz uma fluorescência verde-pálida em pelos infectados; nenhum outro dermatófito que infecta estas estruturas produz fluorescência. As infecções fúngicas da pele não fluorescem, à exceção da *tinea versicolor*, que produz uma fluorescência pálida, branco-amarelada. O eritrasma, uma erupção escamativa não inflamatória, de coloração marrom-pálida, dos espaços interdigitais dos pés, das virilhas e das axilas, causada pela bactéria *Corynebacterium minutissimum*, apresenta uma brilhante coloração vermelho-coral ao exame com lâmpada de Wood. Este exame deve ser realizado em sala escura, com instrumento de alta intensidade. A fluorescência dos pelos pode ser provocada por metabólitos de triptofano.

Tinea

Na clínica médica, a infecção por dermatófitos é tradicionalmente classificada de acordo com a região do corpo acometida. *Tinea* significa infecção fúngica. *Tinea capitis*, por exemplo, significa "infecção por dermatófitos no couro cabeludo".

TINEA DOS PÉS

Os pés são áreas mais comumente afetadas por dermatófitos (*tinea pedis*, ou "pé de atleta"). Os sapatos oferecem calor e sudorese, que favorecem o crescimento fúngico. As infecções fúngicas dos pés são comuns em homens e incomuns em mulheres; embora raras, a *tinea pedis* pode ser observada em pré-adolescentes. A *tinea* deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças com dermatite dos pés. A ocorrência de *tinea pedis* parece ser inevitável em indivíduos imunologicamente predispostos, independentemente da adoção de precauções elaboradas para evitar o micro-organismo infectante. O forro de vestiários contém elementos fúngicos, e o uso de banheiros comunitários pode criar uma condição ideal para a exposição repetida ao material infectado. Meias brancas não previnem a ocorrência de *tinea pedis*. Uma vez estabelecida a infecção, o indivíduo se torna um carreador da doença, sendo mais suscetível a recidivas. Existem diversas apresentações clínicas de *tinea pedis*. O diagnóstico clínico da doença pode ser complicado, já que as lesões da *tinea pedis* apresentam características que também podem ser observadas em outras enfermidades cutâneas; o exame microscópico direto pode ser insuficiente para a confirmação do diagnóstico. A obtenção de cultura pode ser necessária para o estabelecimento do diagnóstico definitivo.



Figura 13-6 *Tinea pedis*. O clássico padrão da *tinea* pode ser observado em qualquer superfície corpórea.

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS. A *tinea* dos pés pode se apresentar em padrão clássico (Fig. 13-6), mas a maioria das infecções é observada nos espaços interdigitais e nas plantas dos pés.

Tinea pedis *interdigital (infecção interdigital).* Sapatos apertados comprimem os dedos dos pés; este ambiente é ideal para o crescimento de fungos. O espaço entre o quarto e o quinto dedos do pé é o mais comumente acometido, mas todos podem ser afetados. O espaço interdigital apresenta secura, escamação e fissuras ou fica esbranquiçado, macerado e úmido (Fig. 13-7). Quando sapatos e meias são removidos, o prurido é intenso. A flora bacteriana não é alterada quando os espaços infectados pela *tinea* apresentam escamação sem maceração. O supercrescimento de populações bacterianas determina a gravidade da infecção interdigital. O padrão macerado de infecção é decorrente da interação entre bactérias e fungos. Os dermatófitos iniciam o dano no



Figura 13-7 *Tinea pedis* (infecção dos interdígitos). **A,** A escamação é seca ou **B,** o espaço interdigital contém escamação úmida macerada. O quarto espaço interdigital é o mais comumente acometido.

estrato córneo e, por meio da produção de antibióticos, influenciam a seleção de uma população bacteriana mais resistente a essas moléculas. A prevalência de *Staphylococcus aureus*, bactérias Gram-negativas, *Corynebacterium minutissimum*, *Staphylococcus epidermidis* e *Micrococcus sedentarius* aumenta. A extensão para além do espaço interdigital, para a superfície plantar ou dorsal do pé, é comum e ocorre da escamação clássica, crônica, da borda em atividade ou ainda em erupções agudas e vesiculares (Fig.13-8). A identificação de hifas fúngicas na pele macerada dos espaços interdigitais dos pés pode ser difícil.

SÍNDROME DOS DOIS PÉS E UMA MÃO

A síndrome dos dois pés e uma mão envolve a infecção dermatofítica em ambos os pés, com *tinea* na palma da mão direita ou esquerda (Fig. 13-9). A infecção das unhas das mãos e dos pés também pode ser observada. A maioria dos casos é vista em homens. O mesmo micro-organismo infecta os pés, as mãos e as unhas. O *T. rubrum* é, em grande parte dos casos, o agente etiológico. O desenvolvimento da *tinea pedis*/onicomicose geralmente precede o incremento da infecção nas mãos. A *tinea manuum* tende a se desenvolver na mão usada para escoriar os pés ou cutucar as unhas. Os pacientes cuja ocupação envolve alta intensidade do uso das mãos tendem a desenvolver a doença quando mais jovens.

TRATAMENTO. Nas infecções dermatofíticas, a mais nova classe de agentes antifúngicos produz maiores taxas de cura e respostas mais rápidas do que drogas mais antigas, como o clotrimazol. Sua taxa de cura é maior e a taxa de recidiva, menor do que a combinação antifúngico/corticosteroide (p. ex., Lotrisone® [clotrimazol/betametasona]).

O creme de terbinafina a 1% (Lamisil®, de venda livre), aplicado duas vezes ao dia, por 1 semana, resulta em alta taxa de cura da *tinea pedis* interdigital. Em um estudo, a terbinafina levou à progressiva melhora micológica; em 5 semanas após o tratamento, 88% dos pacientes estavam livres da infecção. A terapia eficaz de curta duração, com potentes drogas fungicidas, como a terbinafina, pode evitar falhas terapêuticas causadas pela não adesão a agentes fungistáticos, como o clotrimazol, que requer 4 semanas de tratamento. A butenafina (Mentax® creme, Lotrimin Ultra® de venda livre), aplicada duas vezes ao dia, por 1 semana, é também altamente eficaz no tratamento da *tinea pedis* interdigital. O nitrato de econazol (Spectazole®) é ativo contra várias espécies de bactérias associadas à grave maceração de espaços interdigitais. As recidivas são prevenidas por meio do uso de sapatos mais largos e da expansão dos espaços interdigitais com uma pequena faixa de lã de cordeiro (Dr. Scholls' lamb's wool®). Talcos, não necessariamente medicamentosos, absorvem a umidade. Os talcos devem ser aplicados nos pés, não nos sapatos. Meias úmidas devem ser trocadas.

A *tinea* hiperqueratótica, em mocassim, da superfície plantar responde à terapia convencional de modo lento. A administração oral de terbinafina, em dose de 125 mg por dia, por 4 semanas, produz taxas de cura de 95%. *PMID: 18076589* A griseofulvina, em dose de 250 a 500 mg, duas vezes ao dia, por 6 semanas, resultou em taxas de cura de 27% a 35%.

A *tinea pedis* vesicular aguda responde a compressas de solução de Burow, aplicadas por 30 minutos, várias vezes ao dia. A administração oral de drogas antifúngicas controla a inflamação. A infecção bacteriana secundária é tratada com antibióticos orais. Durante uma infecção inflamatória podal, uma reação vesicular autoeczematosa é ocasionalmente observada em sítios distantes. Compressas úmidas, corticosteroides tópicos do grupo V e, às vezes, prednisona, 20 mg, duas vezes ao dia, por 8 a 10 dias, são necessários ao controle dessas reações.

A *tinea pedis* tem sido tratada, de forma eficaz, com pulsos de fluconazol, em doses de 150 mg, por via oral, uma vez por semana, acompanhados por 200 mg de itraconazol, diariamente, por 2 semanas, ou 200 mg, duas vezes ao dia, por 1 semana, e terbinafina, 250 mg por dia, por 2 semanas.



Figura 13-8 *Tinea pedis*. A infecção se disseminou para além dos espaços interdigitais.



Figura 13-9 É comum observar a infecção em uma mão e dois pés ou nas duas mãos e um pé, mas raramente as duas mãos e os dois pés são acometidos ao mesmo tempo.



Figura 13-10 *Tinea pedis*. Os espaços interdigitais e as superfícies plantares de um dos pés apresentaram inflamação durante anos; o outro pé não foi acometido.

Infecção escamativa crônica da superfície plantar. A *tinea pedis* hiperqueratótica plantar ou em mocassim é uma forma particularmente crônica da doença, resistente ao tratamento. De modo geral, toda a planta do pé é infectada e recoberta por uma fina escamação branca, levemente prateada (Figs. 13-10 a 13-12). A pele pode ser rósea, sensível e/ou pruriginosa. As mãos podem ser igualmente infectadas. É raro observar ambas as palmas e ambas as plantas infectadas simultaneamente; em vez disso, o padrão é a infecção em dois pés e uma mão, ou duas mãos e um pé. O *Trichophyton rubrum* é o patógeno usualmente envolvido. Este padrão de infecção é de difícil erradicação. O *T. rubrum* pode produzir substâncias que reduzem a resposta imunológica e inibem a renovação do estrato córneo.

Tinea pedis *vesicular aguda.* Uma infecção fúngica altamente inflamatória pode ser observada, principalmente em indivíduos que usam sapatos oclusivos. Esta forma aguda de infecção frequentemente é originária de uma infecção interdigital mais crônica. Algumas ou muitas vesículas se desenvolvem rapidamente na planta ou no dorso do pé. As vesículas podem se fundir em bolhas, ou permanecer como coleções de fluido sob a escamação espessa da planta do pé e nunca irromper até a superfície. Infecções bacterianas secundárias são comumente observadas em áreas erosadas após a ruptura de bolhas. As hifas fúngicas são difíceis de identificar na pele gravemente inflamada. Amostras para exame com hidróxido de potássio devem ser obtidas do teto da vesícula. Uma segunda onda de vesículas pode surgir pouco tempo depois, nas mesmas áreas ou em sítios distantes, como os braços, o tórax e as laterais dos dedos. Essas vesículas estéreis pruriginosas representam uma resposta alérgica ao fungo e recebem a denominação *reação dermatofítide* ou *autoeczematosa*. Essas lesões desaparecem quando a infecção é controlada. Ocasionalmente, a reação autoeczematosa é a única manifestação clínica de uma infecção fúngica. O exame cuidadoso desses pacientes pode mostrar uma fissura assintomática ou uma área de maceração nos espaços interdigitais dos pés.



Figura 13-11 *Tinea pedis*. Toda a superfície plantar de ambos os pés apresenta espessamento e coloração mais escura, além de uma escamação fina e esbranquiçada.



Figura 13-12 *Tinea pedis*. Este paciente apresenta inflamação crônica das plantas dos pés, com ocasionais exacerbações nos dorsos e tornozelos.

Queratólise sulcada

A queratólise sulcada é uma doença que mimetiza a *tinea pedis*, por ser uma erupção das superfícies sustentadoras do peso das plantas dos pés. Os sítios mais comuns de acometimento são as áreas que suportam pressão, como a face ventral dos dedos dos pés, a região do metatarso e o calcanhar. As lesões raramente são observadas em locais onde não há pressão. A hiperidrose é o sintoma mais comumente observado. O odor desagradável e a fragilidade da pele também são características distintivas.

A doença tem origem bacteriana, mas é frequentemente confundida com uma infecção fúngica. É caracterizada por muitas depressões circulares ou longitudinais na superfície cutânea (Figs. 13-13 e 13-14). A maioria dos casos é assintomática, mas lesões dolorosas, em formato de placas, podem ser observadas em crianças e adultos. A erupção é limitada ao estrato córneo, causando pouca ou nenhuma inflamação. A hiperidrose, o uso de meias úmidas ou a imersão dos pés favorecem seu desenvolvimento. Podem ser observadas algumas depressões circulares, que passam despercebidas; alternativamente, toda a superfície de sustentação de peso pode ser recoberta por sulcos anulares. Diversas bactérias foram implicadas, incluindo *Dermatophilus congolensis* e *Micrococcus sedentarius*. Estas bactérias produzem e excretam exoenzimas (queratinase), que são capazes de degradar a queratina e produzir sulcos no estrato córneo quando a pele está hidratada e o pH fica acima da neutralidade. Esses micro-organismos não são facilmente cultivados, mas agentes filamentosos e cocoides podem ser observados em cortes de estrato córneo, fixados em formalina, preparados para histopatologia e corados com hematoxilina e eosina. A apresentação clínica é tão característica que a confirmação laboratorial geralmente não é necessária.



Figura 13-13 Queratólise sulcada. Os profundos sulcos longitudinais localizam-se, principalmente, nas superfícies de suporte de peso.

TRATAMENTO. Lavagem diária dos pés com água e sabão ou sabonete antibacteriano. Os pés devem permanecer secos. As meias devem ser frequentemente trocadas. A cura rápida é observada com a aplicação de solução de cloreto de alumínio a 20% (Drysol®), duas vezes ao dia. A solução de lazerformalida (formaldeído a 10%), que é um potente antiperspirante, é útil. O tratamento pode, então, ser periodicamente aplicado, quando necessário. Antibióticos são eficazes, mesmo na ausência de cloreto de alumínio ou formaldeído. A aplicação, duas vezes ao dia, de peróxido de benzoíla, em base alcoólica, também pode ser eficaz. O tratamento com medicamentos antiacne, como a solução tópica de eritromicina ou de clindamicina, também é curativo. A pomada ou o creme de mupirocina (Bactroban®) e o creme de ácido fusídico também podem ser eficazes. A administração oral de eritromicina é uma alternativa.



Figura 13-14 Queratólise sulcada. A pele ao redor dos sulcos profundos geralmente apresenta umidade e maceração.

TINEA DA VIRILHA

A *tinea* da virilha (*tinea cruris*, *tinea* crural, micose da virilha) é frequentemente observada no verão, após meses de sudorese excessiva ou uso de roupas molhadas, e no inverno, após meses de uso de diversas camadas de roupas. O fator predisponente, como em muitos outros tipos de infecção superficial, é a presença de um ambiente quente e úmido. Os homens são acometidos em frequência muito maior que as mulheres; crianças raramente apresentam *tinea* da virilha. O prurido piora conforme há acúmulo de umidade e maceração dessa área intertriginosa.

As lesões são, com maior frequência, unilaterais, começando na dobra crural. Há formação de uma placa em formato de meia-lua, assim como de uma borda de escamação bem-definida e, ocasionalmente, vesicular, que avança para além da dobra crural, até a coxa (Fig. 13-15). A pele da borda se torna marrom-avermelhada, é menos escamativa e pode desenvolver pápulas eritematosas. A inflamação aguda pode surgir após o indivíduo usar roupas oclusivas por um período prolongado. A infecção ocasionalmente migra para as nádegas e a área do sulco interglúteo. O acometimento do escroto é incomum, diferentemente das reações causadas por *Candida*, que é normalmente observado (Fig. 13-16). Para o exame com hidróxido de potássio, as amostras devem ser retiradas da borda escamativa em atividade.

Corticosteroides em creme são frequentemente prescritos para doenças cutâneas inflamatórias da virilha e modificam a apresentação clássica da *tinea*. A erupção pode ser muito mais extensa, e a borda de escamação pode não ser observada (Fig. 13-34). Pápulas eritematosas são ocasionalmente observadas nas bordas e no centro da lesão. Esta forma modificada (*tinea incognito*) pode não ser imediatamente reconhecida; a única indicação é o histórico de uma placa de aparência característica, em formato de meia-lua, tratada com cortisona em creme. A escamação, caso presente, contém numerosas hifas.



Figura 13-15 *Tinea cruris*. Uma placa em formato de meia-lua apresenta borda escamativa e bem-definida.

Figura 13-16 Infecção por *Candida* na virilha. A *tinea cruris* geralmente se apresenta como uma placa unilateral, em formato de meia-lua, que não se estende até o escroto. As infecções por *Candida* na virilha são mais extensas e tendem a ser bilaterais. Nestes casos, são observadas infecção do escroto, bordas escamativas caracteristicamente com franjas e pústulas satélites.



INTERTRIGO



Figura 13-17 Uma placa dolorosa, vermelha e de superfície úmida e macerada se estende igualmente pelo escroto e a coxa.

Figura 13-18 Caso avançado de fissura longitudinal profunda da dobra crural.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Intertrigo. Uma placa eritematosa, macerada, em formato de meia-lua, lembrando a *tinea* crural e se estendendo igualmente pela virilha e pela coxa, se forma após o acúmulo de umidade na dobra crural (Fig. 13-17). As bordas bem-delimitadas se tocam onde as superfícies opostas das dobras cutâneas da virilha e da coxa se encontram. A obesidade contribui para o desenvolvimento desse processo inflamatório, que pode ocorrer pela flora bacteriana mista, por fungos e leveduras. Fissuras longitudinais dolorosas são observadas no sulco da dobra crural (Fig. 13-18). O intertrigo da virilha recidiva reaparece após o tratamento, a não ser que o peso e a seborreia sejam controlados. A psoríase e a dermatite seborreica da virilha podem mimetizar o intertrigo (veja a seção Candidíase das Grandes Pregas Cutâneas).

Eritrasma. Esta infecção bacteriana, provocada por *C. minutissimum*, pode ser confundida com a *tinea* crural, dada a presença de uma placa similar, em formato de meia-lua (Fig. 13-19). O eritrasma é diferente por ser não inflamatório, apresentar coloração amarronzada uniforme e ser escamativo, sem borda em atividade. O micro-organismo produz porfirinas, que fluorescem em coloração vermelho-coral à lâmpada de Wood; a *tinea* da virilha não exibe fluorescência. O eritrasma vulvar pode ser confundido com a infecção por *Candida*, principalmente se o exame com lâmpada de Wood for negativo. O sítio mais comumente acometido pelo eritrasma é o quarto espaço interdigital dos pés, mas a infecção é também observada na dobra inframamária e nas axilas. A coloração pelo Gram da escamação mostra micro-organismos similares a bastonetes, Gram-positivos, em longos filamentos. A escamação, porém, é difícil de fixar em lâmina para coloração pelo Gram. Uma técnica é retirar a escamação com fita adesiva transparente e, então, corar, cuidadosamente, o preparado obtido. À biopsia, observam-se bastonetes e micro-organismos filamentosos na camada queratótica. O eritrasma responde à terapia com eritromicina (250 mg, quatro vezes ao dia, por 5 dias) ou claritromicina (dose única de 1 g), ou ainda ao tratamento tópico com cremes de miconazol, clotrimazol e econazol (mas não ao cetoconazol). Medicamentos tópicos para tratamento da acne, como a clindamicina (Cleocin-T® loção) ou a eritromicina, aplicados duas vezes ao dia, por 2 semanas, são também eficazes. Alguns antibióticos tópicos contêm álcool e podem provocar irritação, quando aplicados na virilha.



Figura 13-19 Eritrasma: infecção bacteriana (*Corynebacterium minutissimum*). A placa amarronzada, difusa e escamativa é similar à *tinea cruris*.

TRATAMENTO DA *TINEA* DA VIRILHA. A *tinea* da virilha responde a qualquer um dos cremes antifúngicos listados no Formulário. A resposta das lesões pode parecer rápida, mas os cremes devem ser aplicados duas vezes ao dia, por, pelo menos, 10 dias. O uso dos fungicidas alilaminas (naftifina e terbinafina) e butenafina (derivada de alilaminas) permite que o tempo de tratamento seja menor do que os fungistáticos azólicos (clotrimazol, econazol, cetoconazol, oxiconazol, miconazol e sulconazol).

As lesões intertriginosas úmidas podem ser contaminadas com dermatófitos, outros fungos ou bactérias. Cremes antifúngicos com ação contra *Candida* e dermatófitos (p. ex., miconazol) são aplicados e cobertos com compressa de solução de Burow fria ou salina, por 20 a 30 minutos, duas a seis vezes por dia, até que a pele macerada e úmida tenha secado. O uso das compressas úmidas é interrompido quando a pele está seca, mas a aplicação do creme é mantida por, pelo menos, 14 dias, ou até que todas as evidências de infecção fúngica tenham desaparecido. Qualquer inflamação residual do intertrigo é tratada com corticosteroides tópicos dos grupos V a VII, duas vezes ao dia, por um determinado período de tempo (p. ex., 5 a 10 dias). Uma quantidade limitada de corticosteroide em creme pode ser prescrita. Orientar sobre o uso prolongado. Talcos absorventes, não necessariamente medicamentosos (p. ex., Z-Sorb®), auxiliam o controle da umidade, mas não devem ser aplicados até que a inflamação desapareça. Infecções resistentes respondem a qualquer um dos agentes orais listados na Tabela 13-2, p. 519.

Lotrisone® solução ou creme (dipropionato de betametasona/clotrimazol) pode ser usado no tratamento inicial, caso as lesões sejam eritematosas, inflamatórias e pruriginosas. Após o controle dos sintomas, um creme antifúngico puro pode ser utilizado. O uso prolongado desta preparação com antifúngico e corticosteroide pode não curar a infecção e levar ao aparecimento de estrias nesta área intertriginosa.

A administração de terapia sistêmica é, ocasionalmente, necessária. A *tinea* crural é tratada, de forma eficaz, com 50 a 100 mg de fluconazol, diariamente, ou 150 mg, semalmente, por 2 a 3 semanas. O itraconazol, em dose de 100 mg, duas vezes ao dia, imediatamente após as refeições, nos dias 1 e 8 ou nos dias 1 e 2, pode ser eficaz. PMID: 12950901 Os tratamentos padrão são o itraconazol, 100 mg por dia, por 2 semanas, ou 200 mg por dia, por 7 dias, ou ainda 250 mg de terbinafina, diariamente, por 1 a 2 semanas. A griseofulvina, em dose de 500 mg por dia, por 4 a 6 semanas, também é eficaz.

TINEA DO CORPO E DA FACE

A *tinea* da face (à exceção da área da barba, em homens), do tronco e dos membros é denominada *tinea corporis* (infecção dermatofítica do corpo). A doença pode ocorrer em qualquer idade e é mais comum em climas quentes. A gama de manifestações é ampla, com lesões de tamanho, grau de inflamação e profundidade de acometimento variáveis. Esta variabilidade é explicada por diferenças referentes à imunidade do hospedeiro e à espécie de fungo. Uma epidemia de *tinea corporis*, provocada por *Trichophyton tonsurans*, foi relatada em estudantes participantes de lutas desportivas.

LESÕES ANULARES REDONDAS. Na infecção clássica, as lesões são, inicialmente, manchas planas e escamativas que, então, desenvolvem uma borda elevada que se expande, a velocidades variáveis, em todas as direções. A borda escamativa em atividade pode apresentar pápulas e vesículas eritematosas e elevadas. A área central se torna marrom ou hipopigmentada e menos escamativa do que a borda ativa, que progride externamente (Fig. 13-20). Não é incomum, porém, observar diversas pápulas eritematosas na área central (Fig. 13-21). Pode haver apenas um anel, que cresce até alguns centímetros de diâmetro e, então, se resolve, ou diversas lesões anulares, que aumentam de tamanho, até cobrir grandes áreas da superfície corpórea (Figs. 13-22, 13-23 e 13-24). Estas lesões maiores tendem a ser pouco pruriginosas ou assintomáticas. Podem atingir um determinado tamanho e assim permanecer por anos, sem tendência à resolução. As áreas centrais claras de lesões maiores apresentam coloração amarelo-amarronzada e geralmente contêm diversas pápulas eritematosas. As bordas são serpiginosas ou anulares e bastante irregulares.

A pitiríase rósea e as múltiplas lesões pequenas e anulares da dermatofitose podem parecer semelhantes. Entretanto, o anel escamativo da pitiríase rósea não atinge a borda eritematosa, como observado na *tinea*. Outras características distintivas da pitiríase rósea incluem o rápido aparecimento de lesões e sua localização no tronco. A *tinea* dos gatos pode aparecer de forma súbita, como múltiplas placas, de formato arredondado a oval, no tronco e nos membros (Fig. 13-25).



Figura 13-20 O clássico padrão da infecção corpórea.



Figura 13-21 Pápulas e pústulas podem surgir nas bordas da lesão, indicando a ocorrência de infecção folicular profunda.



Figura 13-22 *Tinea corporis*. As bordas são bastante distintas e contêm pápulas de coloração vermelha. A área central da lesão é marrom-clara e escamativa.

TINEA DO CORPO E DA FACE



Figura 13-23 A *tinea corporis* pode se estender por grandes áreas e persistir por anos. Os sintomas podem ser discretos ou ausentes.



Figura 13-24 *Tinea* da face. A borda ativa é bem-definida. O diagnóstico inicial foi de eczema.



Figura 13-25 A *tinea* dos gatos pode se apresentar como múltiplas pequenas placas no tronco e nos membros.

TINEA CORPORIS (TINEA GLADIATORUM)

A *tinea corporis* se tornou comum entre lutadores profissionais. Muitos dos casos relatados são causados por *T. tonsurans*. O contato pessoa a pessoa é, provavelmente, a principal fonte de transmissão. O papel de portadores assintomáticos dos dermatófitos é desconhecido.

LESÕES INFLAMATÓRIAS PROFUNDAS. Fungos zoofílicos, como *T. verrucosum* de bovinos, podem produzir uma infecção cutânea muito inflamatória (Figs. 13-26, 13-27 e 13-28). Nos Estados Unidos, a infecção é mais comum no norte, onde o gado é confinado em espaços fechados durante o inverno. A lesão redonda, intensamente inflamatória, apresenta uma superfície uniformemente elevada, eritematosa, úmida e pustulosa. As pústulas são foliculares e representam a penetração profunda do fungo no folículo piloso (Figs. 13-26 e 13-28). Infecções bacterianas secundárias podem ser observadas. O processo é finalizado por hiperpigmentação amarronzada e formação de cicatrizes (Fig. 13-27). A cultura de fungos auxilia a identificação da fonte animal de infecção.

Uma forma distintiva de *tinea*, denominada *granuloma de Majocchi*, causada por *T. rubrum* e outras espécies, foi originalmente descrita como ocorrendo na porção inferior das pernas de mulheres que se depilam, mas é também observada em outros sítios, em homens e crianças. A lesão primária é um nódulo papulopustuloso folicular ou inflamatória. Nódulos granulomatosos intracutâneos e subcutâneos surgem a partir destas infecções dermatofíticas inflamatórias. As lesões apresentam áreas necróticas, contendo elementos fúngicos; tais áreas são cercadas por células epitelioides, células gigantes, linfócitos e leucócitos polimorfonucleares, e acredita-se serem resultantes da ruptura de folículos infectados na derme e no subcutâneo – daí o termo *granuloma*. Há uma grande variação nas formas usuais das hifas. Dentre elas, incluem-se formas leveduriformes, hifas bizarras e coberturas mucinosas. Estas variações podem ser um fator que permite a persistência e o crescimento dos dermatófitos de maneira anormal. As lesões são únicas ou múltiplas e discretas ou confluentes. A área acometida tem até 10 cm e pode ser eritematosa e escamativa, mas não é tão intensamente inflamada como observado na infecção por *T. verrucosum*, anteriormente descrita. A borda pode não ser bem-definida. A biopsia da pele, utilizando colorações



Figura 13-26 *Trichophyton verrucosum*, um fungo zoofílico dos bovinos, que causa inflamação intensa em humanos.



Figura 13-27 *Trichophyton verrucosum*. A infecção inflamatória profunda provocou a hiperpigmentação amarronzada e as escoriações observadas. Os folículos pilosos foram destruídos.

especiais para fungos, é requerida para o estabelecimento do diagnóstico, caso as hifas não possam ser observadas na escamação ou nos pelos.

TRATAMENTO. A lesão superficial da *tinea corporis* responde aos cremes antifúngicos descritos no Formulário. As lesões geralmente respondem após 2 semanas de tratamento, duas vezes ao dia, mas a aplicação tópica deve ser continuada por, pelo menos, 1 semana após a resolução da infecção. Lesões superficiais extensas, ou que apresentam pápulas eritematosas, respondem de forma mais previsível ao tratamento por via oral (Tabela 13-2, p. 519). A *tinea corporis* é tratada com 50 a 100 mg de fluconazol, diariamente, ou 150 mg, uma vez por semana, por 2 a 4 semanas, ou ainda com 100 mg de itraconazol, diariamente por 2 semanas, ou 200 mg por dia, durante 7 dias. A administração de 100 mg de itraconazol, duas vezes ao dia, imediatamente após as refeições, nos dias 1 e 8 ou 1 e 2, também pode ser eficaz. *PMID: 12950901* A terbinafina, em dose de 250 mg por dia, por 1 a 2 semanas, também é eficaz. Nos pacientes com extensas infecções superficiais, a taxa de recidiva é alta. Lesões inflamatórias profundas requerem 1 a 3 ou mais meses de tratamento oral. A inflamação pode ser reduzida por meio do uso de compressas frias de solução de Burow, e a infecção bacteriana é tratada com a terapia antibiótica oral adequada. Alguns autores acreditam que agentes antifúngicos orais ou tópicos não alteram a progressão da *tinea* altamente inflamatória (p. ex., *tinea verrucosum*), já que a intensa resposta inflamatória destrói os micro-organismos. O uso de antifúngicos orais, porém, é seguro, e poucos médicos não prescrevem tal tratamento. Como no quérion da *tinea capitis*, porém, a administração de prednisona por um curto período de tempo pode ser aventada em pacientes que apresentam quérions altamente inflamados, como o paciente mostrado na Figura 13-26.

INFECÇÃO DERMATOFÍTICA INVASIVA. Os dermatófitos são geralmente confinados à camada epitelial queratinizada. Seu potencial patogênico é dependente, porém, de diversos fatores locais e sistêmicos, afetando a resistência natural do hospedeiro à infecção dermatofítica. Doenças sistêmicas subjacentes que diminuem a imunidade celular, como linfomas malignos e a doença de Cushing, assim como a administração de corticosteroides exógenos ou de agentes imunossupressores, podem levar ao desenvolvimento de uma infecção dermatofítica atípica, generalizada ou invasiva. A infecção dermatofítica invasiva deve ser incluída no diagnóstico diferencial de massas nodulares, firmes ou flutuantes (principalmente nos membros). Diversas espécies de dermatófitos causam infecções profundas e generalizadas, em que os micro-organismos invadem diversos órgãos viscerais.

Figura 13-28 *Trichophyton verrucosum*. O "prurido do celeiro" foi observado neste trabalhador rural, que apoiou a cabeça na vaca durante a ordenha. As infecções fúngicas transmitidas por animais geralmente provocam inflamação intensa.



TINEA DA MÃO



Figura 13-29 O padrão clássico, com borda escamativa proeminente.



Figura 13-30 As áreas afetadas apresentam vermelhidão, com pouca ou nenhuma escamação.



Figura 13-31 A borda avermelhada é bem-definida. Há escamação, ao contrário do caso ilustrado na Figura 13-30.



Figura 13-32 Observam-se eritema difuso e escamação, simulando a dermatite de contato.

TINEA DA MÃO

A *tinea* da face dorsal da mão (*tinea manuum*) (Figs. 13-29 a 13-32) apresenta todas as características da *tinea corporis*; a *tinea* da palma (Fig. 13-33) tem a mesma aparência da forma seca, difusa e queratótica da infecção nas plantas dos pés. A forma queratótica seca pode ser assintomática e o paciente desconhecer a infecção, atribuindo a superfície desidratada, espessa e escamativa ao trabalho físico intenso. A *tinea* das palmas das mãos é frequentemente associada à infecção nas plantas dos pés. O padrão usual é o acometimento de um pé e ambas as mãos ou de ambos os pés e uma mão. A infecção das unhas da mão geralmente acompanha a doença da mão ou da palma. O tratamento é o mesmo recomendado para a *tinea pedis* e, como nas plantas dos pés, uma alta taxa de recidiva pode ser esperada nas infecções das palmas das mãos.

Figura 13-33 A palma acometida está espessada, muito seca e escamativa. O paciente geralmente desconhece a infecção e considera que as alterações são secundárias à pele seca ou ao intenso trabalho braçal.





Figura 13-34 *Tinea incognito*. O tratamento inadequado da tinea da virilha, com aplicação tópica de corticosteroides, permitiu que a infecção, outrora localizada, se estendesse para uma área ampla.

TINEA INCOGNITO

Infecções fúngicas tratadas com corticosteroides frequentemente perdem algumas de suas características clássicas. Os corticosteroides tópicos diminuem a inflamação e dão a falsa impressão de melhora da erupção, enquanto o fungo progride, secundariamente altera as funções imunológicas induzidas pelo medicamento. O tratamento é interrompido, a erupção retorna, e a memória da boa resposta inicial leva a reutilizar o creme de corticosteroide, mas, desta vez, a doença sofreu alteração. A escamação das bordas pode estar ausente. Eritema e descamação difusos, pústulas ou pápulas disseminadas (Figs. 13-34 e 13-35) e hiperpigmentação amarronzada podem ser observados. Uma borda bem-definida pode não estar presente, e o processo, outrora localizado, pode estar bastante expandido. A intensidade do prurido é variável. A *tinea incognito* é frequentemente observada na virilha, na face e na face dorsal da mão. As infecções dermatofíticas da mão são, muitas vezes, erroneamente diagnosticadas como eczema e tratadas por meio da aplicação de corticosteroides tópicos. As hifas são facilmente observadas, principalmente alguns dias após a interrupção do tratamento com corticosteroides, quando a escamação reaparece.



Figura 13-35 *Tinea incognito*. O tratamento inicial foi feito com antibióticos administrados por via oral. A seguir, corticosteroides tópicos foram prescritos, e a infecção foi intensificada. Outro tratamento com antibióticos não teve resultado. O exame com hidróxido de potássio revelou a presença de numerosas hifas fúngicas, e o paciente foi curado após 2 semanas de administração de terbinafina.

TINEA DO COURO CABELUDO

A *tinea* do couro cabeludo (*tinea capitis*) ocorre, com maior frequência, em crianças pré-adolescentes, entre 3 e 7 anos de idade. A infecção possui diferentes apresentações. As espécies de dermatófitos que tendem a causar a *tinea capitis* são variáveis de país para país, mas, na maioria das áreas, há predominância de fungos antropofílicos (encontrados em humanos). A *tinea capitis* é mais comum em áreas pobres e muito populosas. A infecção é originária do contato com um animal de estimação ou indivíduo infectado. Cada animal está associado a um número limitado de espécies fúngicas; deve-se tentar, portanto, identificar o fungo por meio de cultura, para ajudar a localizar e tratar uma possível fonte animal. Os esporos são eliminados no ar adjacente ao paciente. O contato direto, portanto, não é necessário à disseminação da infecção. Diferentemente de outras infecções fúngicas, a *tinea* do couro cabeludo pode ser contagiosa por contato direto ou roupas contaminadas; isto justifica, em parte, o breve isolamento dos indivíduos sabidamente infectados.

MICRO-ORGANISMO E TRANSMISSÃO. Famílias numerosas, alta densidade populacional e baixo estado socioeconômico aumentam a chance de infecção. As partículas fúngicas infectantes que caíram de uma pessoa infectada podem permanecer viáveis por meses. A *tinea capitis* pode ser transmitida por indivíduos infectados, cabelos caídos, animais, fômites (roupas, roupas de cama, escovas de cabelo, pentes, chapéus etc.) e móveis. Os dermatófitos zoofílicos são adquiridos por meio do contato com animais de estimação ou silvestres. O *Microsporum canis* é o principal causador de *tinea capitis* na Europa central. Entre as fontes da infecção por *M. canis* incluem-se cães, gatos e cobaias. Os animais podem albergar o patógeno nos pelos (colonização), embora sintomas clínicos possam não ser visíveis. Dos 3.775 casos de *tinea capitis* reportados à European Confederation of Medical Mycology, 37,9% eram causados por *M. canis*, 23,1%, por *T. tonsurans*, 10,8%, por *M. audouinii*, 10,4%, por *Trichophyton soudanense* e 9,7%, por *Trichophyton violaceum*. O espectro de patógenos mostra claras diferenças geográficas. Um dramático aumento da prevalência das infecções por *T. tonsurans* foi relatado nos Estados Unidos, o que não ocorreu na Europa. Trabalhadores rurais adquirem *T. verrucosum* ao tocar a pele de bovinos infectados. A infecção por *Microsporum gypseum* é originária do solo contaminado.

O transporte assintomático de dermatófitos no couro cabeludo por colegas de classe e adultos é, provavelmente, um fator contribuinte na transmissão da doença e na reinfecção. O estado de portador assintomático persiste por um período de tempo indefinido.

INFECÇÃO DA HASTE PILOSA. A infecção da haste pilosa é precedida pela invasão do estrato córneo do couro cabeludo (Cap. 24). O fungo cresce através desta camada proteica morta até o folículo piloso, entrando no fio de cabelo pela zona infrafolicular inferior, logo abaixo do ponto em que há formação da cutícula. Por causa da cutícula, os fungos não são capazes de cruzar o estrato córneo perifolicular, devendo se aprofundar no folículo piloso, para rodear a cutícula. Isto pode explicar por que agentes antifúngicos são ineficazes no tratamento da *tinea capitis*. Os fungos, então, invadem a bainha queratinizada externa da raiz, adentram o córtex interno e digerem a queratina contida no interior da haste pilosa. O crescimento das hifas ocorre no fio, acima da zona de queratinização da haste pilosa, e acompanha o crescimento dos cabelos. Distal a esta zona de crescimento ativo, artrósporos são formados no interior ou na superfície do fio, dependendo da espécie de dermatófito presente. As hifas crescem no interior e se fragmentam em segmentos curtos, denominados *artrósporos*. No padrão *endothrix*, os artrósporos permanecem no interior da haste pilosa (Fig. 13-36). No tipo *ectothrix*, são deslocados (Fig. 13-37), obscurecidos e penetram a cutícula da haste pilosa, formando uma bainha de esferas bastante próximas. Os artrósporos podem ser grandes (de 6 a 10 mm) ou pequenos (de 2 a 3 mm). Esporos grandes podem ser observados como estruturas distintas à microscopia em pequeno aumento. O maior aumento é necessário à observação dos esporos pequenos.



Figura 13-36 Padrão *endothrix* de invasão pilosa, com esporos grandes (*Trichophyton tonsurans*, "um saco de bolas de gude").

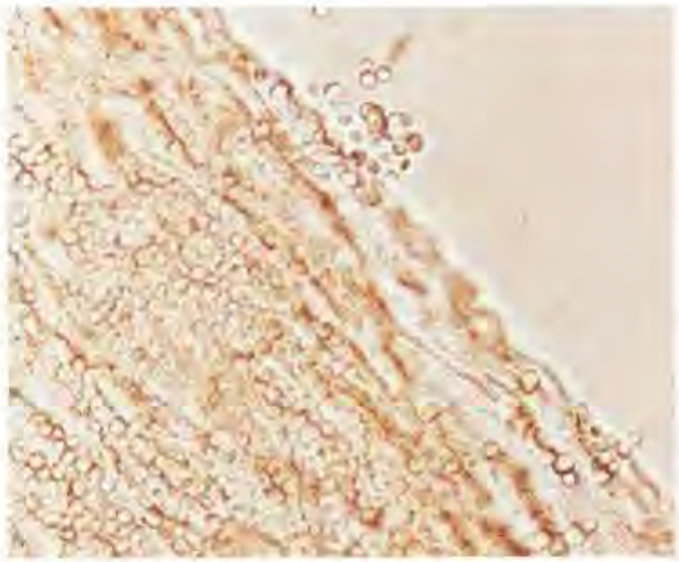


Figura 13-37 Padrão *ectothrix* de invasão pilosa, com esporos grandes (*Trichophyton verrucosum*).

PADRÃO *ENDOTHRIX* DE INVASÃO. A invasão pilosa no padrão *endothrix* é produzida, predominantemente, por *T. tonsurans*, *T. soudanense* e *T. violaceum*. O fungo cresce completamente no interior da haste pilosa, e a superfície cuticular do cabelo permanece intacta. As hifas presentes no interior do fio são convertidas em artroconídias (esporos). Estes ficam no interior da haste pilosa. Na *tinea capitis* em "pontos negros", causada por *T. tonsurans* e *T. violaceum*, o córtex do fio é quase completamente substituído por esporos e apresenta um aumento de volume no infundíbulo, impedindo a saída de novos fios de cabelo em crescimento e fazendo com que estes, já enfraquecidos, se enrolem no interior do infundíbulo, formando um ponto escuro. As infecções *endothrix* tendem a progredir, tornando-se crônicas, e a perdurar por toda a vida adulta.

Quadro 13-1 **Abordagem Sistemática à Investigação de *Tinea capitis***

Determine a apresentação clínica

- A maioria das formas de *tinea capitis* se inicia com uma ou diversas áreas de escamação ou alopecia.
- As lesões inflamatórias, mesmo se não tratadas, tendem a se resolver de forma espontânea em alguns meses; as infecções não inflamatórias são mais crônicas.
- Apresentam-se como áreas de alopecia acompanhadas por escamação fina e seca, sem inflamação:
  - –Curtos tocos de fios de cabelo quebrados ("padrão em placa acinzentada"): *M. audouinii*
  - –Fios de cabelo quebrados na superfície ("padrão em pontos negros"): *T. tonsurans* (mais comum), *T. violaceum*
  - –Áreas de alopecia, acompanhadas por aumento de volume e secreção purulenta: *M. canis*, *T. mentagrophytes* (granular), *T. verrucosum*
- O quérion é uma reação inflamatória grave, com indução úmida e esponjosa; causado por qualquer fungo, mas especialmente *M. canis*, *T. mentagrophytes* (granular) e *T. verrucosum*.

Exame com lâmpada de Wood

Fluorescência azul-esverdeada do fio de cabelo – apenas *M. canis* e *M. audouinii* apresentam esta característica. A escamação e a pele não fluorescem.

Preparação com hidróxido de potássio de pelos avulsionados

- O padrão de invasão pilosa é característico de cada espécie de fungo. Os fios de cabelo que podem ser removidos com pouca resistência são os melhores para a avaliação.
- Padrão *endothrix* com esporos grandes: Observam-se cadeias de grandes esporos, densamente aderidas ao fio, como um "saco cheio de bolas de gude". Os micro-organismos causadores são o *T. tonsurans* e o *T. violaceum*.
- Padrão *ectothrix* com esporos grandes: Observam-se cadeias de grandes esporos, no interior e na superfície do fio, visíveis à microscopia em pequeno aumento. Causado por *T. verrucosum* e *T. mentagrophytes*.
- Padrão *ectothrix* com esporos pequenos: Os pequenos esporos são aleatoriamente dispostos em massas, no interior e na superfície do fio; não visíveis à microscopia em pequeno aumento. A aparência é similar à de um palito recoberto com melado e passado em areia. Os micro-organismos causadores são o *M. canis* e o *M. audouinii*.

Identificação da fonte, após a determinação da espécie por cultura

- Antropofílico (parasita de humanos): Infecção de outros humanos: *M. audouinii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*.
- Zoofílico (parasita de animais): Infecção de animais ou outros humanos acometidos: *M. canis* – cão, gato e macaco; *T. mentagrophytes* (granular) – cão, coelho, cobaia, macaco; *T. verrucosum* – bovinos.

PADRÃO *ECTOTHRIX* DE INVASÃO. A invasão pilosa *ectothrix* é associada à infecção por *M. audouinii*, *M. canis* e *T. verrucosum*. A *tinea* inflamatória relacionada à exposição a filhotes de cão ou gato é geralmente fluorescente, em padrão *ectothrix* de pequenos esporos. Algumas das hifas destroem a superfície da haste pilosa (a cutícula), atravessando-a, e, então, invadem a bainha interna queratinizada da raiz, que cresce externamente à haste. As hifas são subsequentemente convertidas em artrósporos (artroconídios). Os artrósporos se localizam no interior da haste pilosa e em sua superfície externa, produzindo o padrão *ectothrix* observado à microscopia. Os artroconídios que cercam o fio têm a aparência de uma bainha.

PADRÕES MICROSCÓPICOS DE INVASÃO PILOSA. Existem três padrões de invasão pilosa: *ectothrix* de pequenos esporos, *ectothrix* de grandes esporos e *endothrix* de grandes esporos. Em todos os padrões, a infecção se origina no interior da haste pilosa.

PADRÕES CLÍNICOS DE INFECÇÃO. Os padrões clínicos da *tinea capitis* são resumidos no Quadro 13-1. Uma abordagem ao diagnóstico clínico, às investigações laboratoriais e ao manejo da *tinea capitis* é apresentada nos Quadros 13-1 e 13-2. A resposta inflamatória à infecção é variável. A *tinea* não inflamatória do couro cabeludo é ilustrada na Figura 13-38. Uma reação inflamatória grave, acompanhada por uma massa úmida, endurecida e similar a um tumor, com secreção de pus, é denominada quérion; representa uma reação de hipersensibilidade ao fungo e cicatriza deixando marcas e certa perda de cabelos. A alopecia é menor do que a esperada, dados o grau e a profundidade da inflamação. Linfoadenopatia cervical ou occipital são observadas em todos os tipos de *tinea capitis*. O diagnóstico da *tinea capitis* deve ser questionado em caso de ausência de linfoadenopatia. Uma infecção fúngica raramente é a causa da lesão na ausência de adenopatia ou alopecia.

TRICHOPHYTON TONSURANS

Desde a década de 1950, o *T. tonsurans* (*endothrix* de grandes esporos) tem sido responsável por mais de 90% das dermatofitoses do couro cabeludo nos Estados Unidos, mas o *M. canis* (*ectothrix* de pequenos esporos) ainda é uma causa importante em algumas regiões daquele país. A taxa de ocorrência em meninos e meninas é igual, mas a maioria dos casos acomete negros ou hispânicos em cidades populosas. Antes da década de 1950, os casos de *tinea capitis* eram causados por *M. audouinii*, o qual espontaneamente se resolve na adolescência e fluoresce em cor verde sob lâmpada de Wood. O *T. tonsurans* não fluoresce e infecta indivíduos de todas as idades.

O fungo pode permanecer viável por longos períodos em objetos inanimados, como pentes, escovas, cobertores e telefones. As lesões provocadas por *T. tonsurans* podem ocorrer fora do couro

Quadro 13-2 **Orientações Britânicas para o Manejo da *Tinea Capitis* (2000), Modificadas**

Definição

A *tinea capitis* é uma infecção causada por fungos dermatófitos (geralmente espécies dos gêneros *Microsporum* e *Trichophyton*) dos folículos pilosos do couro cabeludo e da pele adjacente.

Epidemiologia

A *tinea capitis* é, predominantemente, uma doença de crianças pré-adolescentes, sendo os casos adultos raros. Os principais patógenos são micro-organismos antropofílicos, sendo o *Trichophyton tonsurans* atualmente responsável por mais de 90% dos casos observados no Reino Unido e na América do Norte. Estas infecções são frequentemente disseminadas entre membros da família e colegas de classe. Em comunidades não urbanas, as infecções esporádicas adquiridas de filhotes de cão e gato se devem ao *M. canis*, que é responsável por menos de 10% dos casos observados no Reino Unido. A infecção ocasional por outros hospedeiros animais (p. ex., *T. verrucosum* de bovinos) ocorre em áreas rurais.

Patogênese

Existem três padrões: *endothrix, ectothrix* e favo. Este último, um padrão de perda de cabelo causado por *T. schoenleinii*, raramente é observado no Reino Unido, sendo, em grande parte, confinado ao leste da Europa e à Ásia; portanto, não será mais discutido aqui. As infecções *endothrix* são caracterizadas pela presença de artroconídios (esporos) no interior da haste pilosa. A cutícula não é destruída. As infecções *ectothrix* são caracterizadas pela presença de fragmentos de hifas e de artroconídios na porção externa da haste pilosa, o que acaba por levar à destruição da cutícula.

Diagnóstico clínico

Diversas apresentações clínicas são reconhecidas como inflamatórias ou não inflamatórias, com associação a áreas de alopecia (veja "Resumo dos padrões clínicos da *tinea capitis*"). A infecção, porém, não é tão disseminada, e as aparências clínicas são tão sutis que, em áreas urbanas, a *tinea capitis* deve ser considerada no diagnóstico de qualquer criança de mais de 3 meses de idade que apresente escamação do couro cabeludo, até a exclusão pela micologia negativa. A infecção também pode ser associada à linfoadenopatia regional dolorosa, principalmente nas variantes inflamatórias. Uma erupção generalizada de pápulas pruriginosas, principalmente ao redor da hélice externa do pavilhão auricular, pode ser observada como fenômeno reativo (uma resposta autoeczematosa). Esta lesão pode surgir com a introdução da terapia sistêmica e, consequentemente, ser confundida com uma reação medicamentosa.

Resumo dos padrões clínicos da *tinea capitis*

Padrões clínicos	Descrição clínica	Diagnóstico diferencial
Escamação difusa	Escamação difusa generalizada do couro cabeludo	Dermatite seborreica e atópica, psoríase
Placa acinzentada	Alopecia em placas, escamativa	Dermatite seborreica e atópica, psoríase
Ponto negro	Áreas de alopecia contendo tocos de fios de cabelo quebrados	Alopecia areata, tricotilomania
Pustular difusa	Pústulas dispersas, associadas à alopecia escamativa ± linfoadenopatia associada	Foliculite bacteriana, foliculite dissecante
Quérion	Tumor esponjoso e úmido, contendo pústulas ± linfoadenopatia associada	Abscessos, neoplasias

Diagnóstico laboratorial

As amostras devem ser coletadas para confirmar o diagnóstico, já que a terapia sistêmica será necessária.

Obtenção de amostras

As áreas afetadas devem ser raspadas com uma lâmina de bisturi cega, para coletar fios de cabelo acometidos, tocos de fios quebrados e a escamação do couro cabeludo. Esta técnica é preferida à avulsão, que pode remover fios não acometidos. Os raspados devem ser transportados em quadrados de papel dobrado, de preferência presos com um clipe, mas pacotes adequados também são comercializados. Alternativamente, a área pode ser esfregada com gaze úmida ou gentilmente escamada com uma escova de dentes plástica, descartável e de uso único. A escova pode, então, ser enviada na caixa fornecida pelo laboratório para a cultura.

Microscopia e cultura

Preparações úmidas com hidróxido de potássio

A microscopia é a forma mais rápida de diagnóstico. Com firmeza, esfregue uma gaze molhada em água de torneira ou uma escova de dentes sobre a área acometida. Cada fio de cabelo é retirado da gaze com uma agulha ou fórceps e colocado sobre uma lâmina com hidróxido de potássio. A solução de hidróxido de potássio a 10% ou 20% é adicionada, a lâmina é gentilmente aquecida e, então, examinada ao microscópio, para detecção de hifas e esporos fúngicos. Lesões recentes ou muito inflamadas podem conter poucas hifas. O superaquecimento da lâmina pode romper o fio e dificultar a diferenciação dos padrões *endothrix* e *ectothrix*. A microscopia positiva (quando se observam fios ou escamações invadidos por esporos ou hifas) confirma o diagnóstico e permite a instituição do tratamento.

Método da cultura com escova

O método da cultura com escova envolve a esfregação leve de uma escova de dentes, previamente esterilizada, em movimentos circulares, pelas áreas escamativas ou nas margens das placas alopécicas. As fibras da escova são, então, pressionadas sobre um meio de cultura (p. ex., meio de Sabouraud) e a escova é descartada. Um *swab* de algodão produz resultados similares. Quando estas técnicas são utilizadas, as culturas ficam positivas com maior rapidez. A cultura permite a identificação precisa do micro-organismo envolvido, o que pode alterar o esquema terapêutico. A cultura é mais sensível do que a microscopia; seus resultados podem ser positivos, mesmo quando a microscopia é negativa. Os sinais de crescimento são geralmente observados em 7 a 10 dias, mas seu aparecimento pode demorar até 4 semanas.

Modificado de Higgins EM, Fuller LC, Smith CH: Guidelines for the management of tinea capitis, *Brit J Dermatol* 143(1):53-58, 2000 (doi:10.1046/j.1365). *PMID: 10886135*

Continua

Quadro 13-2 **Orientações Britânicas para o Manejo da *Tinea Capitis* (2000), Modificadas — cont.**

Método da cultura com escova — cont.

A obtenção convencional de amostras de quérion pode ser difícil. Nestes casos, os resultados negativos não são incomuns, e o diagnóstico e a decisão de instituir o tratamento podem ser estabelecidos clinicamente. Um *swab* bacteriológico padrão umedecido, obtido das áreas pustulosas e inoculado em placa de cultura, pode gerar resultados positivos.

Exame com lâmpada de Wood

Ao exame com lâmpada ultravioleta de Wood, observa-se uma fluorescência amarelo-esverdeada na presença dos micro-organismos *ectothrix M. audouinii, M.canis* e *T. tonsurans*. Micro-organismos associados ao padrão *endothrix* não fluorescem.

Atualmente, a maioria das infecções observadas no Reino Unido são *endothrix*, sendo, assim, negativas ao exame com lâmpada de Wood; o valor desta técnica na detecção e no monitoramento destas enfermidades é limitado.

Tratamento da *tinea capitis*

O objetivo do tratamento é a obtenção da cura clínica e micológica o mais rapidamente possível. A terapia antifúngica oral é, geralmente, necessária.

Tópico

O tratamento tópico, isoladamente, não é recomendado ao manejo da *tinea capitis*. O tratamento local, com um antifúngico tópico de mecanismo de ação fungicida, como os cremes de ciclopiroxolamina ou terbinafina, pode reduzir o risco de infecção de outros indivíduos e diminuir a duração da terapia sistêmica. Todo o cabelo do couro cabeludo, em sua extensão completa, deve ser tratado com um antifúngico. O tratamento deve ser administrado uma vez ao dia, por aproximadamente 1 semana. O cabelo deve ser lavado duas vezes por semana, com um xampu antifúngico (iodo-povidona, dissulfeto de selênio).

Outras medidas de apoio: O corte dos cabelos, ou raspagem da cabeça, pode reduzir, de forma significativa, a duração do tratamento antifúngico sistêmico. A raspagem das áreas afetadas do couro cabeludo diminui, significativamente, a carga infecciosa. A raspagem deve ser realizada no início do tratamento sistêmico e, novamente, 3 a 4 semanas depois. Raspar os cabelos uma vez por semana pode reduzir, de modo significativo, o tratamento.

Oral

Todos os antifúngicos sistêmicos são mais eficazes na presença de infecções endothrix (p. ex., *Trichophyton* spp.) do que em pacientes com infecções *ectothrix* (p. ex., *M. canis*). Os resultados atuais sugerem que as infecções por *M. canis* podem ser mais responsivas ao itraconazol.

Griseofulvina

A griseofulvina é, atualmente, a droga de escolha em crianças. Este fármaco possui um longo histórico de segurança, o menor número de interações medicamentosas conhecidas e é bem-tolerado. A griseofulvina é fungistática e anti-inflamatória e pode ser encontrada em comprimidos ou suspensões. A dose recomendada, em indivíduos com mais de 1 mês de idade, é de 10 mg/kg por dia. A tomada da droga acompanhada por alimentos ricos em gordura aumenta sua absorção e biodisponibilidade. As recomendações de dose variam de acordo com a formulação usada; alguns autores recomendam o uso de doses maiores de griseofulvina micronizada do que da forma ultramicronizada, mas até 25 mg/kg podem ser necessários. A duração do tratamento depende do micro-organismo causador (p. ex., a infecção por *T. tonsurans* pode requerer esquemas terapêuticos mais longos), mas varia de 8 a 10 semanas. Tratamentos mais curtos podem aumentar as taxas de recidiva. Dentre seus efeitos colaterais, incluem-se náusea e erupções cutâneas, observadas em 8% a 15% dos casos. A administração da droga durante a gravidez é contraindicada, e os fabricantes recomendam que os homens evitem gerar filhos por até 6 meses após o término da terapia.

Vantagens: Uso aprovado; barata; a formulação em xarope é mais palatável; a suspensão permite ajustes de dose precisos em crianças; grande experiência.

Desvantagens: Necessidade de tratamento longo. Contraindicado em pacientes com lúpus eritematoso, porfiria e doença hepática grave.

Interações medicamentosas: Varfarina, ciclosporina e anticoncepcionais orais.

Terbinafina

Fungicida. É eficaz contra todos os dermatófitos. É pelo menos tão eficaz quanto a griseofulvina e segura no manejo da infecção dermatofítica do couro cabeludo causada por *Trichophyton* sp. em crianças. Seu papel no manejo das infecções por *Microsporum* sp. é discutível. Evidências iniciais sugerem que doses altas ou tratamentos mais longos (> 4 semanas) podem ser necessários em infecções por *Microsporum*. A dosagem depende do peso do paciente, mas geralmente varia entre 3 e 6 mg/kg por dia. Dentre seus efeitos colaterais, incluem-se alterações gastrointestinais e erupções cutâneas, observadas em, respectivamente, 5% e 3% dos casos. Os sintomas gastrointestinais desaparecem com a continuidade do tratamento.

Vantagens: É fungicida e, assim, o tratamento é mais curto (diferentemente da griseofulvina); portanto, a adesão ao tratamento tende a ser maior.

Desvantagem: Não existe formulação em suspensão.

Interações medicamentosas: As concentrações plasmáticas são reduzidas pela rifampicina e aumentadas pela cimetidina.

Itraconazol

Ação fungistática e fungicida, dependendo da concentração da droga nos tecidos. A administração de 100 mg/dia por 4 semanas ou de 5 mg/kg por dia em crianças é tão eficaz quanto à de griseofulvina e terbinafina. Sua biodisponibilidade é aumentada quando o itraconazol é ingerido com refeições ricas em gorduras. Náusea e vômito são observados; anomalias da função hepática são observadas em mais de 1% dos pacientes.

Vantagens: Esquemas terapêuticos em pulsos, mais curtos, são possíveis.

Desvantagens: Possibilidade de interações medicamentosas.

Interações medicamentosas: Aumento da toxicidade dos anticoagulantes (varfarina), anti-histamínicos (terfenadina e astemizol), antipsicóticos (sertindol), ansiolíticos (midazolam), digoxina, cisaprida, ciclosporina e sinvastatina (aumento do risco de miopatia). A eficácia do itraconazol é reduzida pelo uso concomitante de bloqueadores H_2, fenitoína e rifampicina.

Quadro 13-2 **Orientações Britânicas para o Manejo da *Tinea Capitis* (2000), Modificadas — cont.**

Fluconazol

Seu uso foi limitado, principalmente, por seus efeitos colaterais. Doses de 3 a 5 mg/kg por dia, por 4 semanas, são eficazes em crianças com *tinea capitis*. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea e vômito, mas anomalias em exames de função hepática são também observadas. O fluconazol é aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para uso em crianças com mais de 6 meses de idade. É comercializado em fórmula líquida de sabor agradável (10 e 40 mg/mL).

Cetonazol

Uso limitado pelos efeitos colaterais. Doses entre 3,3 e 6,6 mg/kg por dia. A resolução é comparável à da griseofulvina, mas a resposta pode ser mais lenta. Seus efeitos colaterais, porém, são suficientes para levar alguns autores a recomendar que não seja usado em crianças. Estudos não mostraram, de forma consistente, que o cetoconazol é superior à griseofulvina, e seu uso em crianças é limitado pela hepatoxicidade.

Medidas adicionais

Exclusão da escola

Embora haja risco de transmissão da infecção dos pacientes para colegas de classe não acometidos, deve ser permitido, por questões práticas, que as crianças retornem às aulas após começarem a receber o tratamento sistêmico e tópico adjuvante adequado.

Pesquisa familiar

Casos primários, resultantes de *T. tonsurans* antrofílicos, são altamente infecciosos. Os membros da família e outros contactantes próximos devem ser examinados (para *tinea capitis* e *tinea corporis*), com coleta de amostras micológicas, preferencialmente pela técnica com escova, mesmo na ausência de sinais clínicos.

Limpeza de fômites

Os esporos de *T. tonsurans* podem permanecer viáveis em móveis, pentes e escovas. A limpeza meticulosa de todos os objetos possivelmente contaminados ajuda a prevenir reinfecções. Para todas as espécies antropofílicas, a limpeza deve ser feita com desinfetante. Soluções de hipoclorito de sódio (água sanitária) podem ser utilizadas. Todos os membros da família devem ser cuidadosamente examinados quanto à presença de *tinea capitis* e *tinea corporis*. A remoção de crostas de quérions e pústulas, após umedecimento, pode trazer alívio.

Corticosteroides

O uso de corticosteroides (orais ou tópicos) nas variedades inflamatórias (p. ex., quérions e reações autoeczematosas graves) é controverso, mas pode auxiliar a redução do prurido e do desconforto geral. Embora no passado tenha-se acreditado que os corticosteroides minimizassem o risco de alopecia permanente secundária à escoriação, as evidências atuais não sugerem qualquer redução no tempo de resolução das lesões em comparação ao tratamento realizado apenas com griseofulvina.

Insucesso do tratamento

Alguns indivíduos não são liberados ao acompanhamento. As razões para isso são:

1. Não adesão ao tratamento longo
2. Absorção subótima da droga
3. Relativa insensibilidade do micro-organismo
4. Reinfecção

T. tonsurans e *Microsporum* sp. são típicos responsáveis, em casos persistentemente positivos. Caso os fungos possam ser isolados ao final do tratamento, mas os sinais clínicos tiverem melhorado, os autores recomendam a continuação do tratamento original por mais 1 mês.

Caso não haja resposta clínica e os sinais persistam ao final do período de tratamento, as opções são:

1. Aumentar a dose ou a duração da droga original: a griseofulvina (em doses de até 25 mg/kg por 8 a 10 semanas) e a terbinafina têm sido usadas com sucesso e segurança em dosagens maiores ou por longos períodos para resolver infecções resistentes.
2. Alterar o antifúngico empregado (p. ex., passar da griseofulvina para a terbinafina ou o itraconazol).

Portadores

O manejo ideal de portadores não sintomáticos (ou seja, indivíduos que não apresentam a infecção clínica franca, mas são positivos à cultura) não foi esclarecido. Nos indivíduos que apresentaram crescimento expressivo ou alta contagem de esporos à cultura com escova, a administração da terapia antifúngica sistêmica pode ser justificada, já que estes são especialmente suscetíveis ao desenvolvimento da doença, são reservatórios importantes da infecção, e é improvável que respondam ao tratamento tópico isoladamente. Como alternativa, estes indivíduos podem representar uma infecção clínica franca não identificada. Naqueles que apresentaram pouco crescimento e contagem de esporos baixa à cultura com escova, o uso de xampus contendo 1% a 2,5% de sulfeto de selênio, 1% a 2% de zinco piritiona, iodo-povidona ou cetonazol a 2% inibe o crescimento do fungo. Estes produtos podem ser usados como terapia adjuvante, para controlar as cargas de esporos em crianças infectadas e portadores assintomáticos. Tais agentes são distribuídos, bem massageados e deixados no couro cabeludo por 5 minutos. Eles são usados duas a três vezes por semana, durante o tratamento ou por mais tempo.

Acompanhamento

O ponto final definitivo do tratamento adequado não é a resposta clínica, mas a cura micológica; portanto, o acompanhamento, com repetição dos exames micológicos, é recomendado ao fim do tratamento padrão e, depois, mensalmente, até que a cura micológica seja documentada. O tratamento deve, assim, ser ajustado para cada indivíduo, de acordo com a resposta observada.

cabeludo em pacientes, seus familiares e amigos próximos. Estas lesões atuam como reservatórios para a reinfecção; todos os irmãos ou familiares próximos, portanto, devem ser examinados. O pico de incidência da infecção ocorre dos 3 aos 9 anos de idade. Esta infecção fúngica não tende a se resolver, de modo espontâneo, na adolescência, fazendo com que haja uma grande população de portadores infectados.

QUATRO PADRÕES DE INFECÇÃO. O *T. tonsurans* apresenta quatro diferentes padrões clínicos de infecção. Diversos casos podem ser observados em uma mesma família, e cada indivíduo pode apresentar um padrão de infecção diferente. A apresentação clínica pode ser relacionada à resposta T específica do hospedeiro. Esta dermatofitose é mais frequentemente adquirida por meio do contato com uma criança infectada, seja diretamente ou por diversos fômites. Os estudos atuais indicam que um portador adulto assintomático pode existir e ser a fonte da reinfecção contínua das crianças.

Padrão não inflamatório com pontos negros. No padrão com pontos negros, observa-se uma área bem-demarcada de alopecia, com cabelos quebrados no orifício folicular, dando a aparência de pontos negros, caso os cabelos do paciente sejam escuros. Em ruivos, formam-se pontos vermelhos. Este é o padrão mais distintivo. Grandes áreas de alopecia são observadas, sem inflamação (Figs. 13-38 e 13-39). Existe uma quantidade pequena a moderada de escamação do couro cabeludo. A adenopatia occipital pode ser observada. A ausência de escamação pode ser explicada pelo fato de que os testes cutâneos com antígenos de *Trichophyton*, que avaliam a imunidade celular, são, nestes pacientes, negativos. Os fios de cabelo infectados por *T. tonsurans* apresentam artrósporos no interior da haste pilosa; os artrósporos enfraquecem o fio, fazendo com que este se quebre na superfície do couro cabeludo ou abaixo dela, resultando na aparência de pontos negros (Fig. 13-36). Os fios quebrados têm, de modo geral, menos de 2 mm de comprimento. Cabelos longos o suficiente para serem avulsionados tendem a não estar infectados.

Tinea capitis *inflamatória (quérion).* A maioria dos pacientes que apresentam este padrão de infecção exibe teste cutâneo positivo aos antígenos de *T. tonsurans*, sugerindo que sua resposta imune pode ser responsável pela intensa inflamação. Este padrão é observado em aproximadamente 35% dos pacientes infectados por *T. tonsurans*. Uma ou múltiplas áreas inflamatórias, úmidas e sensíveis de alopecia são verificadas, acompanhadas por pústulas, que também podem acometer a pele adjacente (Figs. 13-40 e 13-41). Febre, adenopatia occipital, leucocitose e uma erupção cutânea difusa e morbiliforme podem estar presentes.



Figura 13-38 *Trichophyton tonsurans*. Padrão clássico com pontos negros. Observam-se áreas de alopecia com escamação, mas não inflamação. Os artrósporos, no interior das hastes dos cabelos infectados, enfraquecem os fios, causando sua quebra na superfície do couro cabeludo ou abaixo dela e provocando a aparência em "pontos negros". (De Solomon LM et al: *Current Concepts* 2[3]:224, 1985; reproduzido com permissão de Blackwell Scientific Publications.)



Figura 13-39 *Trichophyton tonsurans*. Padrão clássico com pontos negros, com escamação, mas não inflamação. A infecção das hastes pilosas provoca sua fratura, deixando tocos infectados. A cor do cabelo determina a coloração dos pontos. Os cabelos pretos deixam pontos negros. Cabelos claros deixam pontos brancos.



Figura 13-40 *Tinea capitis* inflamatória. Infecção bastante extensa, chegando ao pescoço.



Figura 13-41 Esta lesão profunda inflamatória grave apresenta acúmulo de secreção e crostas superficiais. Observou-se linfoadenopatia cervical.

Preparados com hidróxido de potássio e culturas de fungos são, geralmente, negativos, dada a destruição de estruturas fúngicas provocada pela inflamação, e o tratamento pode ser instituído com base na aparência clínica. As culturas são mais bem obtidas com o uso de escovas de dente (Fig. 13-42). A alopecia cicatricial pode ser observada.

Tipo dermatite seborreica. Este tipo é comum e o mais difícil de diagnosticar, por ser semelhante à caspa. Observa-se uma escamação difusa ou irregular, fina, branca e aderente no couro cabeludo. O exame meticuloso revela a presença de pequenas pústulas perifoliculares e/ou tocos de fios de cabelo que se quebraram no couro cabeludo: o padrão em pontos negros. Menos comum é a perda irregular ou difusa de cabelos. A adenopatia é frequentemente observada. A cultura é, muitas vezes, necessária ao diagnóstico, já que apenas 29% dos pacientes acometidos são positivos ao exame com hidróxido de potássio.

Tipo pustuloso. Discretas pústulas ou áreas crostosas, sem escamação ou alopecia significativa, são observadas. As pústulas sugerem a ocorrência de infecção bacteriana, e os pacientes com pústulas podem ser tratados, diversas vezes, com antibióticos antes do estabelecimento correto do diagnóstico. As pústulas podem ser esparsas ou numerosas. Como nos quérions, as culturas e os exames com hidróxido de potássio podem ser negativos.



Figura 13-42 *Trichophyton tonsurans.* Técnica de cultura para amostras de escamação seca do couro cabeludo. (De Solomon LM et al: *Current Concepts* 2[3]:224, 1985; reproduzido com permissão de Blackwell Scientific Publications.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A dermatite seborreica e a psoríase podem ser confundidas com a *tinea* do couro cabeludo. A *tinea amiantacea*, uma forma de dermatite seborreica observada em crianças, é, com frequência, erroneamente diagnosticada como *tinea*. A *tinea amiantacea* é uma placa de grandes escamações de formato poligonal, amarronzadas, com 2 a 8 cm de tamanho, que se adere ao couro cabeludo e embaraça os cabelos. A escamação cai, ligada ao fio de cabelo (Fig. 8-34). A inflamação é discreta ou ausente.

REAÇÃO AUTOECZEMATOSA AO TRATAMENTO. Uma reação dermatofítide (autoeczematosa) pode acompanhar a terapia antifúngica oral. A reação autoeczematosa não corresponde à infecção fúngica disseminada, mas pode ser uma resposta imunológica

Tabela 13-1 *Tinea capitis* – Drogas Administradas por Via Oral para Tratamento de Crianças

Droga	Dosagem	Suspensão, cápsula, comprimido	Duração para infecções por *Trichophyton* (T) ou *Microsporum* (M) *Trichophyton microsporum*	Informações da base de dados Cochrane sobre espécies de *Trichophyton* + riscos e benefícios *Trichophyton*
Griseofulvina	10-25 mg/kg/dia (micronizada) ou 15 mg/kg/dia (ultramicronizada)	25 mg/mL Comprimidos de 125 mg Comprimidos de 250 mg Comprimidos de 333 mg Comprimidos de 500 mg Ingerir com alimentos gordurosos	(T) 6-8 semanas ou mais, até que as culturas sejam negativas (M) 8-12 semanas ou mais, até que as culturas sejam negativas	Tratamento de escolha Longa experiência de segurança Ausência de monitoramento laboratorial Terbinafina por 4 semanas e griseofulvina por 8 semanas têm eficácia similar
Terbinafina	< 20 kg: 62,5 mg por dia 21-40 kg: 125 mg por dia > 40 kg: 250 mg por dia	Comprimidos de 250 mg	(T) 4 semanas (M) A eficácia em infecções pediátricas por *Microsporum* é controversa	Menor duração do tratamento Interações medicamentosas Exames basais de função hepática + se terapia continuar por > 4 semanas
Itraconazol	5 mg/kg/dia 3 mg/kg/dia (suspensão oral) Cápsula: dosagem simplificada 10-20 kg: 100 mg em dias alternados 21-30 kg: 100 mg por dia 31-40 kg: 100 e 200 mg em dias alternados 41-50 kg: 200 mg ao dia > 50 kg: 200-300 mg por dia	Comprimido de 100 mg ou suspensão oral NOTA: A solução oral é mais bem absorvida Ingerir com a refeição principal	(T) 4 semanas, monitoramento fúngico, outras 2 semanas de tratamento, caso o exame seja positivo (M) 6 semanas, outras 2 semanas de tratamento, caso o exame seja positivo	Interações medicamentosas relacionadas ao citocromo P450 Exames basais de função hepática + se terapia continuar por > 4 semanas As taxas de cura após o tratamento com itraconazol ou griseofulvina por 6 semanas são similares Ausência de diferença significativa na cura entre 2 semanas de itraconazol e 6 semanas de griseofulvina Ausência de diferença entre itraconazol e terbinafina em tratamentos de 2-3 semanas de duração
Fluconazol	Estudos sobre faixas terapêuticas ainda em andamento, 6 mg/kg de peso corpóreo, por dia; 6-8 mg/kg de peso corpóreo, uma vez por semana	Comprimidos de 50, 100 e 200 mg ou suspensão oral	(T) 3-4 semanas, esquema diário; 4-8 semanas, esquema semanal (M) 6-8 semanas ou mais	Interações medicamentosas relacionadas ao citocromo P450 Exames basais de função hepática + se terapia continuar por > 4 semanas Taxas de cura similares entre 2-4 semanas de fluconazol e 6 semanas de griseofulvina

Adaptado de Elewski BE: *J Am Acad Dermatol* 42:1-20, 2000 PMID: 10607315; Gupta AK et al: *Pediatr Dermatol* 16:171, 1999 PMID: 10383772; González U et al: Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children, *Cochrane Database Syst Rev* Oct 17(4):CD004685, 2007 (review) PMID: 17943825; Seebacher C et al: (2007) Tinea capitis: ringworm of the scalp, *Mycoses* 50(3):218-226, 2007 (doi:10.1111/j.1439-0507.2006.01350.x). PMID: 17472621

mediada por células contra os dermatófitos, após a instituição do tratamento. Esta reação é, caracteristicamente, pruriginosa, papulosa ou vesiculosa e, ocasionalmente, folicular. Em geral, começa na face e se estende pelo tronco. As palmas das mãos e as plantas dos pés podem ser acometidas. A erupção causada pela droga tende a ser maculosa, papulosa ou urticariforme, começando no tronco. A administração de corticosteroides tópicos pode ser necessária ao controle dos sintomas. De modo geral, não é necessário interromper o tratamento antifúngico.

TRATAMENTO. O tratamento da *tinea capitis*, em crianças, é resumido na Tabela 13-1. As orientações britânicas para diagnóstico e manejo são resumidas no Quadro 13-2.

TINEA DA BARBA

A *tinea* da barba é uma infecção dermatofítica limitada às áreas da barba e do bigode, observada em homens. A infecção geralmente se dá após traumas mínimos, como o barbear.

A infecção fúngica da área da barba (*tinea barbae*) deve ser aventada na presença de inflamação local. A foliculite bacteriana e a inflamação secundária aos pelos encravados (pseudofoliculite) são comuns. Não é incomum, porém, observar pacientes que terminam sendo diagnosticados como *tinea* após não responderem a diversos tratamentos antibióticos. Uma cultura positiva para *Staphylococcus* não exclui o diagnóstico de *tinea*, porque lesões purulentas podem ser secundariamente infectadas por bactérias. Como a *tinea capitis*, os pelos são quase sempre infectados e podem ser facilmente removidos. Na foliculite bacteriana, a remoção de pelos é difícil. Os casos podem estar associados ao uso tópico de corticosteroides, ao contato com animais de estimação e ao contato com a pele de vacas leiteiras ou cavalos.

As lesões são geralmente unilaterais e encontradas no queixo, no pescoço e nas áreas maxilares e submaxilares. O acometimento do lábio superior tende a ser observado como pústulas dispersas, discretas e foliculares; a formação de quérions é rara.

INFECÇÃO SUPERFICIAL. Este padrão lembra as lesões anulares da *tinea corporis*. Os pelos são geralmente infectados (Fig. 13-43).

INFECÇÃO FOLICULAR PROFUNDA. Este padrão é clinicamente semelhante à foliculite bacteriana, à exceção de ter evolução mais lenta e ser geralmente restrito a uma área da barba. A foliculite bacteriana se dissemina com rapidez, sobre áreas extensas, após o barbear. A *tinea* se inicia de forma insidiosa, com um pequeno grupo de pústulas foliculares. Com o passar do tempo, o processo se torna confluente, com desenvolvimento de um abscesso úmido, eritematoso, similar a um tumor, recoberto por uma crosta superficial densa, semelhante à dos quérions fúngicos observados na *tinea capitis* (Figs. 13-43 a 13-46). Os pelos podem ser removidos, de forma indolor, em praticamente qualquer estágio da infecção, e examinados para detecção de hifas. Os fungos zoofílicos *Trichophyton mentagrophytes* e *T. verrucosum* são os patógenos mais comumente observados. A infecção por *T. verrucosum* é adquirida da pele de bovinos leiteiros e provoca uma erupção pustulosa na face e no pescoço. Muitos pacientes são trabalhadores de fazendas leiteiras (Fig. 13-28). Nestes indivíduos, a *tinea barbae* pustulosa pode ser confundida com a infecção por *S. aureus*. A identificação da espécie, por cultura, auxilia a determinação de um possível reservatório animal da infecção.



Figura 13-43 O padrão clássico pode ser confundido com o impetigo.



Figura 13-44 *Tinea* da barba. Uma infecção pustulosa profunda dos folículos. O paciente foi tratado com diversos antibióticos orais antes que o diagnóstico de *tinea* fosse finalmente estabelecido. Agentes antifúngicos orais são necessários ao tratamento desta infecção profunda.

TINEA DA BARBA



Figura 13-45 A *tinea*, em estágio inicial, pode ser facilmente confundida com a foliculite estafilocócica. Isto explica por que muitos destes casos ficam mais extensos após a ausência de resposta a antibióticos antibacterianos.



Figura 13-46 As áreas inflamatórias são endurecidas e apresentam erosão superficial. Os pelos podem ser removidos de modo indolor. Em infecções bacterianas, a remoção dos pelos da barba é geralmente dolorosa.

Tabela 13-2 Doses de Drogas Antifúngicas Orais

	Griseofulvina (ultramicronizada)	Cetoconazol (Nizoral®)	Fluconazol (Diflucan®)	Itraconazol (Sporanox®)	Terbinafina (Lamisil®)
Tinea corporis e cruris	Adultos: 500 mg por dia, 2-4 semanas Crianças: 5-7 mg/kg/dia 2-6 semanas	200-400 mg por dia, 2 semanas	150 mg, uma vez por semana, por 2-4 semanas	100 mg por dia, 1-2 semanas 200 mg por dia, 1 semana	250 mg por dia, 1-2 semanas
Tinea capitis	15-25 mg/kg/dia (micronizada) ou 15 mg/kg/dia (ultramicronizada), 6-8 semanas	NR	5 mg/kg/dia, 4-6 semanas 6 mg/kg/dia, 20 dias 8 mg/kg, uma vez por semana, 4-16 semanas	5 mg/kg/dia, 4-6 semanas 5 mg/kg/dia por 1 semana, mais 1-3 pulsos com 3 semanas de intervalo 3 mg/kg/dia (suspensão oral) por 1 semana mais 1-3 pulsos com 3 semanas de intervalo *Dosagem simplificada em cápsulas:* 10-20 kg: 100 mg em dias alternados 21-30 kg: 100 mg por dia 31-40 kg: 100 mg e 200 mg em dias alternados 41-50 kg: 200 mg por dia > 50 kg: 200-300 mg por dia	20-40 kg: 125 mg por dia, 2-4 semanas > 40 kg: 250 mg por dia, 2-4 semanas
Onicomicose	NR	NR	150 mg, uma vez por semana, por 9 meses	200 mg por dia Unhas das mãos: 6 semanas Unhas dos pés: 12 semanas *Dosagem em pulso:* 200 mg bid, 1 semana sim, 3 semanas não Unhas das mãos: 3-4 meses Unhas dos pés: 2-3 meses	250 mg por dia Unhas das mãos: 6 semanas Unhas dos pés: 12 semanas
Tinea pedis	Adultos: 500 mg por dia, 6-12 semanas Crianças: 5-7 mg/kg/dia, 6-12 semanas	NR	50 mg, uma vez por semana, por 3-4 semanas	*Tinea pedis em mocassim:* 200 mg bid, 1 semana	*Tinea pedis em mocassim:* 250 mg por dia, 2 semanas 200 mg por dia, 3 semanas
Tinea versicolor	Não eficaz	400 mg, dose única 200 mg por dia, 5 dias Profilaxia com 400 mg, uma vez ao mês, na doença recidivante	300-400 mg, dose única; repetir em 2 semanas, caso necessário	200 mg por dia, por 1 semana *Profilaxia:* 200 mg bid, 1 dia por mês, por 6 meses, na doença recidivante	Oral não eficaz Tópico é eficaz
Candidíase vaginal	Não eficaz	200-400 mg por dia, por 5 dias	150 mg, dose única 100 mg a cada 5-7 dias	200 mg, 3-5 dias	Não eficaz

NR, não recomendado.

Tabela 13-3 Drogas Antifúngicas Orais

	Griseofulvina (ultramicronizada)	Cetoconazol (Nizoral®)
Formas de dosagem	Comprimidos ultramicronizados de 125, 250 e 333 mg 125 mg/5 mL	Comprimidos de 200 mg
Absorção gastrointestinal	Alimentos ricos em gorduras aumentam a absorção	Ambientes ácidos aumentam a absorção Tomar no café da manhã, acompanhado por suco de frutas ácidas A absorção é reduzida por antiácidos, bloqueadores de receptores H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina), inibidores de bombas de prótons (omeprazol, lansoprazol), e didanosina
Persistência no plasma	2 semanas	2 dias
Persistência na pele e nas unhas	1-2 semanas	Desconhecida
Monitoramento laboratorial*	Hemograma e função hepática 6 semanas	Hemograma e função hepática basal; repetição mensal
Elevações anormais em exames de função hepática	Raras	Droga hepatotóxica; veja bula
Mecanismo das reações adversas	Potente indutor de enzimas microssomais do citocromo P450	Metabolizado e inibido por enzima hepática do citocromo P450
Eventos adversos	—	3%
Interações medicamentosas adversas	Diminui níveis de varfarina, estrógeno, anticoncepcionais orais O efeito do álcool é potencializado Os barbitúricos reduzem a atividade da griseofulvina	Aumenta os níveis séricos de astemizol, cisaprida e quinidina Quinidina: tinido, arritmias cardíacas Anticoagulantes: sangramento Sulfonilureias: hipoglicemia Ciclosporina, tacrolimus: toxicidade renal Bloqueadores de canais de cálcio: edema Midazolam, triazolam: aumento da sedação Fenitoína: tontura, ataxia Induz síntese de sintomas relacionados à produção de cortisol no hipoadrenalismo (fadiga, mal-estar) Reduz a síntese de testosterona: impotência, ginecomastia
Reações adversas	Náusea, vômito, diarreia, cefaleia, tontura, insônia, erupções cutâneas, fotossensibilidade (rara)	Distúrbios gastrointestinais, efeito similar ao dissulfiram quando há ingestão de álcool, hepatite (1:10.000) – interromper a administração da droga em caso de náusea, vômito, fadiga, mal-estar, escurecimento da urina, fezes pálidas, icterícia ou erupções cutâneas

*A educação do paciente acerca dos sintomas iniciais de hepatite e o aconselhamento de interrupção da administração da droga ao primeiro sinal de sintomas (náusea, mal-estar e fadiga) são essenciais para prevenir a progressão à lesão hepática grave.

Fluconazol (Diflucan®)	Itraconazol (Sporanox®)	Terbinafina (Lamisil®)
Comprimidos de 50, 100 e 200 mg Comprimidos de 150 mg (para infecções fúngicas)	Cápsula de 100 mg	250 mg
A ingestão de alimentos não afeta a absorção	Ambientes ácidos aumentam a absorção Tomar no café da manhã, acompanhado por suco de frutas ácidas A absorção é reduzida por antiácidos, bloqueadores de receptores H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina), inibidores de bombas de prótons (omeprazol, lansoprazol), e didanosina	A ingestão de alimentos aumenta a absorção em 20%
Meia-vida de 30-50 horas	1 semana	4-6 semanas
3 meses	6-9 meses (lipofílico)	4-6 semanas (lipofílica)
Para a terapia contínua: hemograma e função hepática basais; repetir a cada 4-6 semanas	Para a terapia contínua: hemograma e função hepática basais; repetir a cada 4-6 semanas	Hemograma e função hepática; repetir a cada 4-6 semanas
Incidência baixa	2% dosagem em pulso 4% dosagem contínua	3,3%-7%
Metabolizado e inibido por enzima hepática do citocromo P450	Metabolizado e inibido por enzima hepática do citocromo P450	Metabolizado e inibido por enzimas hepáticas do citocromo P450; CYP2D6 inibido por terbinafina
26%	8,3%	10,5%
Possivelmente, mesmo tipo de interações que o cetoconazol, mas menos prováveis quando a administração é feita de forma intermitente *Cautelas:* Astemizol (Hismanal®) Cisaprida (Propulsid®) Varfarina (Coumadin®) Ciclosporina (Neoral®) Fenitoína (Dilantin®) Sulfonilureias	Drogas que induzem as enzimas do citocromo P450 aumentam o catabolismo e reduzem a concentração plasmática do itraconazol (fenitoína, rifampin, rifabutina, isoniazida, carbamazepina) Pode estar envolvido nas mesmas interações medicamentosas que o cetoconazol *Cautelas:* Atorvastatina (Lipitor®) Digoxina Quinidina Varfarina (Coumadin®) Ciclosporina (Neoral®) Bloqueadores de canais de cálcio *Contraindicações:* Astemizol (Hismanal®) Triazolam (Halcion®) Cisaprida (Propulsid®) Lovastatina (Mevacor®) Sinvastatina (Zocor®) Midazolam (Versed®)	CYP2D6 envolvido no metabolismo de antidepressivos tricíclicos e outras drogas psicotrópicas Aumenta a depuração e, assim, reduz os níveis de ciclosporina Diminui a depuração da cafeína Os níveis sanguíneos de terbinafina são aumentados pela cimetidina e reduzidos pelo rifampin e pela rifabutina Monitoramento dos níveis de teofilina
Distúrbios gastrointestinais Hepatite é menos provável que com o cetoconazol	Cefaleia, distúrbios gastrintestinais, erupções cutâneas Hepatite é menos provável que com o cetoconzol Edema periférico especialmente com bloqueadores dos canais de cálcio	Distúrbios gastrointestinais, alteração de paladar (2,8%), erupções cutâneas, neutropenia, agranulocitose

TRATAMENTO. O tratamento é o mesmo prescrito para a *tinea capitis*. Agentes orais (Tabelas 13-2 e 13-3) são geralmente requeridos, já que os cremes não penetram até o folículo piloso.

Tratamento das infecções fúngicas

PREPARAÇÕES TÓPICAS. Diversas preparações são comercializadas. Estudos mostraram que o ácido undecilênico (p. ex., Desenex®) pode ser quase tão eficaz no tratamento de dermatófitos quanto agentes mais novos. A maioria dos medicamentos é comercializada como cremes ou loções; alguns estão disponíveis como pós ou aerossóis. Estes fármacos são eficazes no tratamento de todas as infecções dermatofíticas, à exceção das lesões inflamatórias e profundas do corpo e do couro cabeludo. Tais medicamentos também não têm efeito sobre a *tinea* ungueal. Cremes ou loções devem ser aplicados duas vezes ao dia, até que a infecção tenha sido curada. (Veja, no Quadro 13-3 e no Formulário, uma lista de agentes tópicos comercializados.)

AGENTES SISTÊMICOS (Tabelas 13-1 A 13-3)

GRISEOFULVINA. A griseofulvina é ativa somente contra dermatófitos; infecções por leveduras, incluindo aquelas causadas por *Candida* e *Pityrosporum* (*tinea versicolor*) e micoses profundas não respondem à griseofulvina. A droga é comercializada há mais de 40 anos e é comprovadamente segura. A griseofulvina tem efeito fungistático; é mais eficaz, portanto, em dermatófitos em crescimento ativo, nos quais pode inibir a síntese da parede celular fúngica. É provável que a griseofulvina se difunda pelo estrato córneo, a partir do fluido extracelular e do suor. A sudorese exacerbada pode aumentar a concentração da droga no estrato córneo, elevando sua eficácia. A concentração sérica da griseofulvina é estável, de modo que a administração uma ou duas vezes ao dia é adequada. A absorção varia de pessoa a pessoa; em alguns indivíduos, os níveis da droga são consistentemente altos ou baixos. A ingestão da droga com alimentos ricos em lipídeos pode aumentar sua absorção. A griseofulvina é comercializada em duas formas: micronizada e ultramicronizada. As formas ultramicronizadas, mais recentes, são mais bem absorvidas e requerem a administração de doses aproximadamente 50% a 70% menores do que as da forma micronizada. Muitas marcas, com ambas as formas, são comercializadas. Nas formas micronizadas, a droga é vendida em comprimidos de 125, 250 e 500 mg; nas formas ultramicronizadas, é comercializada em comprimidos de 125, 250 e 330 mg. Há também uma formulação líquida. As falhas terapêuticas relatadas são, provavelmente, o resultado da administração de doses muito pequenas, em vez da existência de micro-organismos resistentes.

Reações adversas. A griseofulvina é uma droga segura. Cefaleias e sintomas gastrointestinais são os efeitos colaterais mais comumente observados. A dose pode ser temporariamente diminuída, para verificar se os sintomas desaparecem, mas, às vezes, a administração da droga deve ser interrompida. Hepatoxicidade, leucopenia e fotossensibilidade são raramente observadas; exames de sangue regulares, portanto, não são necessários, a não ser que o tratamento vá durar muitos meses ou que a dose administrada seja excepcionalmente alta. A cefaleia pode ser observada nos primeiros dias de tratamento e desaparecer com sua continuidade. Um teste, com dose mais baixa, é indicado aos pacientes que apresentam cefaleias por mais de 48 horas. Pacientes com cefaleias persistentes após o teste com dose de griseofulvina mais baixa precisam ser submetidos a um tratamento alternativo. A supressão da medula óssea, já atribuída à griseofulvina, provavelmente não ocorre, e a realização de hemogramas completos não é necessária. Desconforto gastrointestinal, urticária, fotossensibilidade e erupções cutâneas morbiliformes foram relatados. A griseofulvina ativa enzimas hepáticas que provocam a degradação da varfarina e de outras drogas. Etapas adequadas devem ser seguidas em caso de tratamento combinado.

ALILAMINAS. As alilaminas, como os azólicos, inibem a síntese de ergosterol, mas o fazem em um ponto inicial. O resultado, assim como o observado com azólicos, é a ruptura da membrana celular e a morte do fungo.

TERBINAFINA. A terbinafina é um antifúngico pertencente à classe das alilaminas. Inibe a esqualeno epoxidase, uma enzima ligada à membrana que não é parte da superfamília do citocromo P-450 e é fungicida para dermatófitos. A terbinafina é bem absorvida e altamente lipofílica e queratofílica, distribuindo-se pelos tecidos adiposos, a derme, a epiderme e as unhas. A droga persiste no plasma, na derme-epiderme, nos pelos e nas unhas por semanas. A persistência da terbinafina no sangue é preocupante na presença de efeitos colaterais. A terbinafina chega ao estrato córneo através do sebo e, em menor grau, por sua incorporação em queratinócitos basais e difusão pela derme-epiderme. A terbinafina não é encontrada no suor écrino. Permanece na pele em níveis acima da concentração inibitória mínima (CIM) para a maioria dos dermatófitos por 2 a 3 semanas após a interrupção do tratamento oral prolongado. Após 6 e 12 semanas de terapia oral, a terbinafina foi detectada na lâmina ungueal por 30 e 36 semanas, respectivamente, em níveis acima da CIM para a maioria dos dermatófitos. A terbinafina é metabolizada no fígado. Ajustes de dose podem ser necessários em pacientes com disfunção hepática.

Quadro 13-3 **Antifúngicos Tópicos e Espectro de Cobertura**

Classe	Droga	Dermatófitos	Leveduras	Bactérias
Alilamina/benzilamina	Butenafina	X		
	Naftifina	X		
	Terbinafina	X		
Imidazol	Clotrimazol	X	X	
	Econazol	X	X	X
	Cetoconazol	X	X	
	Miconazol	X	X	
	Oxiconazol	X	X	
	Sulconazol	X	X	
Piridona	Ciclopiroxolamina	X	X	X
Polieno	Nistatina		X	

Em pacientes nefropatas, a meia-vida de eliminação pode ser aumentada. A dose de terbinafina deve ser reduzida à metade quando o nível sérico de creatinina for superior a 300 µmol/L ou quando a depuração da creatinina for menor ou igual a 50 mL/minuto (0,83 mL/segundo).

Indicações. A terbinafina oral é eficaz contra as onicomicoses e outras dermatomicoses.

TRIAZÓLICOS. Os triazólicos são similares aos imidazólicos quanto à sua estrutura química e ao modo de ação.

Itraconazol (Sporanox®). O itraconazol, como outros azólicos antifúngicos, inibe enzimas fúngicas dependentes do citocromo P450, bloqueando a síntese de ergosterol, o principal esteroide presente na membrana fúngica. O itraconazol é lipofílico e apresenta alta afinidade por tecidos queratinizados. Adere ao citoplasma lipofílico dos queratinócitos da lâmina ungueal, o que permite seu acúmulo e persistência nesta estrutura. Nas unhas, a droga atinge níveis elevados, que persistem por, pelo menos, 6 meses após a interrupção do tratamento de 3 meses e durante ciclos de pulso. Sua concentração no estrato córneo permanece detectável por 4 semanas após a terapia. Os níveis de itraconazol no sebo são cinco vezes maiores do que os observados no plasma e continuam elevados por até 1 semana após a terapia. Isto sugere que a secreção no sebo pode ser responsável pelas altas concentrações encontradas na pele. O itraconazol apresenta afinidade para enzimas do citocromo P450 de mamíferos, assim como para fungos, possibilitando, assim, a ocorrência de importantes interações clínicas (p. ex., astemizol, rifampina, contraceptivos orais, antagonistas de receptores H_2, warfarina, ciclosporina). A absorção de itraconazol é significativamente aumentada pela presença de alimento; assim, a droga deve ser ingerida após uma refeição completa.

Fluconazol (Diflucan®). O fluconazol é muito mais específico e eficaz na inibição do citocromo P450 do que os demais agentes imidazólicos. O fluconazol é altamente solúvel em água e é transportado até a pele através do suor, sendo concentrado pela evaporação. Atinge altas concentrações na epiderme e nas unhas, persistindo por longos períodos de tempo.

Cetoconazol (Nizoral®). O uso de cetoconazol para o tratamento de infecções dermatofíticas foi grandemente reduzido pela introdução do itraconazol, do fluconazol e da terbinafina. Estas drogas mais novas são mais eficazes e apresentam menor probabilidade de ocorrência de toxicidade hepática.

CANDIDÍASE (MONILÍASE)

O fungo leveduriforme *C. albicans* e algumas outras espécies de *Candida* são capazes de produzir infecções cutâneas, mucosas e internas. O micro-organismo vive na flora normal da boca, do trato vaginal e do intestino, reproduzindo-se por meio de brotamento de leveduras ovoides. A gestação, o uso de contraceptivos orais ou antibióticos, o diabetes, a maceração cutânea, o tratamento com corticosteroides, certas endocrinopatias e fatores relacionados à depressão da imunidade mediada por células podem permitir que a levedura se torne patogênica e produza esporos e células alongadas (pseudo-hifas) ou hifas verdadeiras, de paredes septadas. As pseudo-hifas e hifas são indistinguíveis de dermatófitos em preparações com hidróxido de alumínio (Fig. 13-47). Os resultados da cultura devem ser interpretados com cautela, já que, em muitas áreas, o fungo é parte da flora normal.

A levedura infecta apenas as camadas externas do epitélio de mucosas e da pele (o estrato córneo). A lesão primária é uma pústula, cujo conteúdo disseca horizontalmente sob o estrato córneo e é descartado. Clinicamente, este processo resulta em uma superfície eritematosa, desnuda, brilhante, com uma borda longa, similar a papel de seda, escamativa e em avanço. As mucosas infectadas da boca e da vagina acumulam escamação e células inflamatórias, que desenvolvem um característico material coalhado, esbranquiçado ou branco-amarelado.

A levedura cresce melhor em ambiente quente e úmido; a infecção, portanto, é geralmente confinada às mucosas e áreas intertriginosas. A atividade da borda escamativa tende a parar ao atingir a pele seca.



Figura 13-47 *Candida albicans*. Preparação com hidróxido de potássio das escamações da pele, mostrando pseudo-hifas alongadas e esporos em germinação.

Candidíase das áreas comumente úmidas

A candidíase normalmente afeta áreas úmidas, como a vagina, a boca e o pênis não circuncidado. Na vagina, provoca vulvovaginite; na boca, aftas; e no pênis não circuncidado, balanite.

VULVOVAGINITE

A vulvovaginite tem causas infecciosas (Quadro 13-4) e não infecciosas. A vaginite infecciosa é a causa mais comum de corrimentos. Dentre suas causas infecciosas comuns, incluem-se diversas espécies de leveduras, *Trichomonas vaginalis* e *Gardnerella vaginalis* e a proliferação associada de bactérias anaeróbicas. Outras causas incluem cervicite infecciosa, um corrimento fisiológico, e a vaginite alérgica ou irritante de contato. A vaginite atrófica é a causa não infecciosa mais comum de vaginite em mulheres na pós-menopausa. *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus* β-hemolíticos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), outras bactérias, oxiúros e corpos estranhos na vagina são também causas possíveis de vaginite em meninas na pré-adolescência.

CORRIMENTO VAGINAL

CORRIMENTO NÃO ADQUIRIDO POR VIA SEXUAL.

A vaginose bacteriana e a candidíase podem ser provocadas por distúrbios da flora vaginal. Estas doenças não são sexualmente transmitidas, diferentemente da maioria dos casos de tricomoníase (*Trichomonas vaginalis*). Muitas pacientes são, a princípio, tratadas como portadoras de candidíase, embora a vaginose bacteriana seja mais comum. *Streptococcus* do grupo B são frequentemente encontrados em *swabs* vaginais, mas estes micro-organismos geralmente não provocam corrimentos e apenas requerem tratamento durante a gravidez. As pacientes que apresentam sintomas sugestivos de vaginose bacteriana e candidíase *vulvovaginal* podem ser submetidas ao tratamento sem realização de exames laboratoriais.

Quadro 13-4 **Causas de Corrimento Vaginal**

Não infecciosas
- Fisiológicas
- Ectopia cervical
- Corpos estranhos, como absorvente íntimo retido
- Dermatite vulvar

Infecções não transmitidas por via sexual
- Vaginite bacteriana
- Infecções por *Candida*

Infecções sexualmente transmitidas
- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Trichomonas vaginalis*

VAGINOSE BACTERIANA. A vaginose bacteriana (causada, p. ex., por *Gardnerella vaginalis*, entre outros micro-organismos) é a causa mais comum de corrimento vaginal infeccioso. Os sintomas são o corrimento com odor de peixe, não acompanhado por prurido ou sensibilidade. Bactérias anaeróbicas surgem e desaparecem de forma espontânea. Em mulheres não gestantes, a vaginose bacteriana assintomática não requer tratamento. A doença é associada a problemas de parto, endometrite após aborto e doença inflamatória pélvica.

CORRIMENTO ADQUIRIDO POR VIA SEXUAL. Com frequência muito menor, o corrimento vaginal pode ser resultado da cervicite mucopurulenta causada por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*. Estes dois micro-organismos, assim como *Trichomonas vaginalis*, provocam o aparecimento de corrimento vaginal ou são assintomáticos (veja a pág. 393). A infecção por *Chlamydia trachomatis* e a gonorreia podem ser complicadas pela doença inflamatória pélvica.

O *Trichomonas vaginalis* pode provocar um corrimento expressivo, amarelado, profuso e espumoso, com prurido e sensibilidade vaginal, disúria e dispareunia superficial. A detecção de

MANEJO SINDRÔMICO DA OMS
Corrimento Vaginal sem Dor no Abdome Inferior (em Mulheres Não Gestantes)



Figura 13-48

infecção cervical em mulheres que apresentam ou não corrimento vaginal requer confirmação laboratorial.

MANEJO SINDRÔMICO. Muitas doenças podem ser identificadas e tratadas com base em seus sinais e sintomas característicos, que podem ser agrupados em síndromes. Com frequência, é difícil saber, com exatidão, porém, qual micro-organismo está causando a síndrome, e o tratamento deve cobrir as diversas possíveis infecções. O manejo sindrômico se refere à abordagem ao tratamento dos sinais e sintomas, com base nos micro-organismos mais comumente responsáveis por síndrome. Um diagnóstico mais definitivo, ou etiológico, pode ser possível em locais equipados com laboratórios, mas isto é difícil em clínicas que não os possuem. Os exames laboratoriais requerem recursos, aumentam o custo do tratamento, podem fazer com que os pacientes sejam atendidos mais vezes e, quase sempre, retardam a instituição do tratamento. Por estas razões, as orientações para o manejo sindrômico são amplamente utilizadas em síndromes como o corrimento uretral, o corrimento vaginal e a úlcera genital, mesmo em países desenvolvidos, com laboratórios avançados.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu fluxogramas (algoritmos) para orientar profissionais de saúde quanto ao uso da abordagem sindrômica no manejo de diversas síndromes infecciosas sexualmente transmissíveis. O método da OMS para tratamento do corrimento vaginal é apresentado na Figura 13-48 e na Tabela 13-4.

Exames opcionais. A realização de exames permite o diagnóstico mais preciso (Quadros 13-5 e 13-6).

VULVOVAGINITE POR MONILÍASE

A candidíase é a causa mais comum de corrimento vaginal. Mais de 50% das mulheres com mais de 25 anos de idade já desenvolveram, em algum momento, candidíase vulvovaginal; menos de 5% destas mulheres apresentam recidivas. A infecção é geralmente causada por *Candida albicans*. A incidência de infecções resultantes de leveduras que não a *C. albicans* aumentou nos últimos anos. Dentre estas espécies não *albicans*, a *Candida tropicalis* e a *Candida glabrata* são as mais importantes. As drogas atualmente utilizadas (p. ex., os imidazólicos) não erradicam, de forma adequada, estas espécies não *albicans*. Uma possível explicação para a recente maior seleção destas espécies é a administração de terapias antifúngicas mais curtas (de 1 a 3 dias de duração), que suprimem a *Candida albicans*, mas provocam um desequilíbrio na flora vaginal, que facilita o supercrescimento de espécies não *albicans*.

A *Candida* é encontrada na flora normal dos tratos vaginal e retal em 10% das mulheres. A vaginite por candidíase se desenvolve em aproximadamente um quarto das mulheres em idade fértil. O calor e a umidade são maiores sob grandes dobras de gordura ou roupas íntimas oclusivas. Os sintomas podem piorar alguns dias antes da menstruação. Um estudo mostrou que 30% das mulheres tratadas com antibióticos desenvolvem vaginite por candidíase.

Tabela 13-4 Tratamento Recomendado para Infecções Vaginais*

Cobertura	***Primeira escolha*** **Escolha 1 do quadro VB/TV ou 1 de cada quadro em caso de suspeita de infecção por levedura**	**Substituintes eficazes**	***Caso a paciente esteja grávida ou amamentando*** **Escolha 1 do quadro VB/VT abaixo ou 1 de cada quadro em caso de suspeita de infecção por levedura**
Vaginite bacteriana (VB)	Metronidazol† 2 g, por via oral, em dose única ou	Creme de clindamicina a 2%, um aplicador inteiro (5 g) por via intravaginal, antes de dormir, por 7 dias, ou Clindamicina, 300 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 5 dias	*Preferencialmente após o primeiro trimestre* Metronidazol† 200 ou 250 mg, por via oral, 3 vezes ao dia, por 7 dias ou
Trichomoniasis vaginalis (TV)	Metronidazol† 400 ou 500 mg, duas vezes ao dia, por 7 dias	Tinidazole† 2 g por via oral em dose única, ou Tinidazole† 500 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias	Metronidazol† gel a 0,75%, um aplicador inteiro (5 g) por via intravaginal, duas vezes ao dia, por 5 dias ou Clindamicina 300 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias
Candida albicans (CA) (levedura)	Miconazol 200 mg, supositório vaginal, um por dia, por 3 dias ou Clotrimazol‡ 100 mg, tablete vaginal, 2 tabletes ao dia, por 3 dias ou Fluconazol,150 mg, comprimido oral, em dose única	Nistatina 100.000 unidades, tablete vaginal, um por dia por 14 dias	Miconazol 200 mg, supositório vaginal, um por dia, por 3 dias ou Clotrimazol‡ 100 mg, tablete vaginal, 2 tabletes ao dia, por 3 dias ou Nistatina 100.000 unidades, tablete vaginal, um por dia por 14 dias

De *Sexually transmitted and other reproductive tract infections: A guide to essential practice:* World Health Organization, 2005.
*Tratamento para a vaginite bacteriana e a tricomoníase, associado à terapia para infecção por levedura na presença de corrimento branco similar a coágulos, eritema vulvovaginal e prurido.
†Pacientes submetidas ao tratamento com metronidazol ou tinidazol devem ser aconselhadas a evitar a ingestão de álcool. O uso de metronidazol não é recomendado durante o primeiro trimestre da gestação.
‡O clotrimazol em dose única (500 mg) é comercializado em alguns locais e também é eficaz contra infecções fúngicas (CA).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A candidíase vaginal geralmente começa com prurido e/ou corrimento branco, líquido ou cremoso (Fig. 13-49). Os sintomas podem se resolver de forma espontânea, após vários dias, ou progredir. As mucosas vaginais e a genitália externa apresentam eritema, aumento de volume e, ocasionalmente, erosão e dor (Fig. 13-50). As mucosas são recobertas por um corrimento espesso, branco, cremoso e de aparência esfarelada, que fica mais copioso durante a gestação. A infecção pode se disseminar para as coxas e o ânus; a superfície cutânea fica eritematosa, sensível e apresenta discretas pústulas, denominadas *lesões satélites*, que surgem nos limites da borda em atividade. O diagnóstico é confirmado pelo exame do corrimento em preparado com hidróxido de potássio.

Quadro 13-5 **Exames Recomendados para Corrimento Vaginal**

Swab

1. *Swab* da porção alta da vagina, para cultura, em casos de bacteriose vaginal e infecções por *Candida* e *Trichomonas vaginalis*
2. *Swab* endocervical e/ou vaginal em meio de transporte para cultura de gonorreia (não é o exame preferido)
3. *Swab* endocervical para teste de amplificação de DNA para diagnóstico de *Chlamydia trachomatis*

Exame do pH vaginal

1. Vaginite bacteriana (pH > 4,5)
2. Candidíase (pH < 4,5)

Testes de amplificação de ácido nucleico (reação em cadeia da polimerase)

1. Altamente sensíveis e específicos
2. Para detecção de *Chlamydia* e gonorreia

MANEJO. A terapia de primeira linha é composta por antifúngicos em creme ou comprimidos (Quadro 13-7). Uma revisão da Cochrane Database, de 2007, mostrou que não há diferenças estatísticas significativas nas taxas de cura clínica da candidíase vaginal não complicada, tratada com antifúngicos administrados por via oral ou intravaginal. Nenhuma conclusão definitiva pode ser obtida acerca da segurança relativa de antifúngicos administrados por via oral ou intravaginal no tratamento da candidíase vaginal não complicada. A decisão de prescrever ou recomendar o uso de um antifúngico para administração oral ou intravaginal deve levar em consideração a segurança, o custo e a preferência pelo tratamento. Os médicos devem considerar se o custo mais alto de alguns antifúngicos orais compensa o ganho por sua conveniência, caso esta seja a preferência da paciente. *PMID: 17943774*

Agentes antifúngicos tópicos. Existe uma grande variedade de medicamentos tópicos, em muitas formas, incluindo tabletes, cremes e tampões (Quadro 13-7 e o Formulário). O clotrimazol e o miconazol são as drogas mais comumente utilizadas. A taxa de cura observada com o uso de polienos (p. ex., a nistatina) é de 70% a 80%; com os derivados azólicos, de 85% a 90%. A terapia antimicótica tópica é livre de efeitos colaterais sistêmicos. A primeira aplicação pode provocar ardor local, principalmente quando a inflamação é grave. O ardor é provocado por uma reação irritativa local, não por alergia. Os esquemas terapêuticos são listados no Quadro 13-7 e no Formulário. O tratamento deve ser repetido, caso os sintomas não tenham desaparecido. Os cremes devem ser utilizados quando as áreas externas também estão infectadas, podendo ser aplicados na vulva. O creme também pode ser empregado diretamente da embalagem. Há creme suficiente para a aplicação externa e interna. A nistatina (Mycostatin®) é usada há anos. O aplicador é utilizado para inserir um tablete na porção alta do trato vaginal, duas vezes ao dia, por 2 semanas. A duração do tratamento é estendida, caso os sinais e sintomas

Quadro 13-6 **Diagnóstico das Infecções Vaginais***

	Moniliase (*Candida*)	Vaginite bacteriana (*G. vaginalis* e bactérias anaeróbicas)	Tricomoníase
Corrimento vaginal	Branco, aglutinado	Cinza, homogêneo	Esverdeado, profuso, às vezes espumoso
Sintomas	Prurido	Corrimento de odor desagradável	Corrimento de odor desagradável, prurido, dispareunia, disúria
Preparação com salina ou hidróxido de potássio	Leveduras em brotamento, pseudo-hifas; 30% são negativas	*Clue cells* (células epiteliais), com bactérias aderidas	Protozoários móveis, leucócitos (não use hidróxido de potássio)
pH	< 4,5	> 4,7	4,5
Teste de amina (*whiff*; adicione hidróxido de potássio a 10% no corrimento vaginal)	Não aplicável	+ (odor de peixe causado pela liberação de aminas)	+ (forte odor, devido à proliferação de organismos anaeróbicos)
Cultura	Meio de transporte padrão	Meio de transporte padrão	Meio de Diamond
Tratamento do parceiro	Tratamento dos parceiros sexuais, caso sejam sintomáticos	Tratamento dos parceiros sexuais, caso haja recidiva	Tratamento dos parceiros sexuais para prevenir a reinfecção

*O laboratório pode realizar todos estes testes, desde que uma quantidade suficiente de material seja fornecida. Em caso de suspeita de tricomoníase, as amostras de corrimento devem ser levadas imediatamente ao laboratório; a motilidade do micro-organismo pode não ser visível depois de 15 a 30 minutos.

persistam. Embora a nistatina deva ser usada por mais tempo do que os azólicos, ainda é um medicamento eficaz e seguro.

Agentes antifúngicos orais. Dentre as preparações para administração oral, incluem-se o fluconazol e o itraconazol. O fluconazol (Diflucan®) é a droga de uso oral preferida para tratamento das vaginites causadas por *Candida*. A administração de um único comprimido, de 150 mg, por via oral, mostrou ser tão eficaz quanto outros esquemas orais ou intravaginais, com mínimos efeitos adversos.

CANDIDÍASE VAGINAL AGUDA. Os imidazólicos e os triazólicos são a primeira escolha no tratamento da candidíase vulvovaginal. Não se observa uma superioridade clara de um agente azólico ou esquema terapêutico. A maioria das pacientes acometidas pela vaginite por *Candida* não complicada é submetida a um curto tratamento intravaginal (1 a 3 dias). O julgamento do médico e a preferência da paciente determinam o agente antifúngico específico e a via de administração do tratamento; custo, distribuição da inflamação e características do veículo do medicamento são fatores decisivos. Medicamentos orais e vaginais são quase que igualmente eficazes no tratamento da doença aguda. A administração de fluconazol, em dose oral única de 150 mg, é tão segura e eficaz quanto a terapia intravaginal com clotrimazol por 7 dias no tratamento da vaginite por *Candida*.

PREFERÊNCIA DA PACIENTE. Metade das pacientes prefere o uso de medicamentos orais; apenas 5% preferem a terapia intravaginal, sendo que as demais não expressam preferências claras. Antes de tratar a candidíase vaginal, o médico deve perguntar à paciente sobre sua preferência.



Figura 13-49 A apresentação mais comum da candidíase vaginal aguda é o eritema e a inflamação da vulva e da vagina, acompanhados por um corrimento esbranquiçado e espesso.

Quadro 13-7 **Tratamentos Comuns para a Candidíase Vulvovaginal Aguda**

Via	Droga	Dose
Tópica	Miconazol a 2%, creme	Aplicar duas vezes ao dia x 5 dias
Vaginal	Nistatina	Inserir diariamente x 1 semana
	Tioconazol a 6,5%	1 dia
	Nitrato de miconazol a 2%	1.200 g/1 dia
	Nitrato de miconazol a 4%	3 dias
	Clotrimazol a 2%	3 dias
	Nitrato de miconazol a 2%	7 dias
	Clotrimazol a 1%	7 dias
Supositório	Clotrimazol	Inserir diariamente x 1 semana
	Nitrato de miconazol	3 dias
Sistêmica	Fluconazol	150 mg x 1 dose ou 100 mg/dia x 5-7 dias
	Itraconazol	200 mg/dia x 3-5 dias



Figura 13-50 Candidíase vulvar e vaginal, com intenso eritema e ausência de corrimento esbranquiçado. A cultura confirmou o diagnóstico.

TRATAMENTO DO PARCEIRO. A candidíase vaginal não é, de modo geral, uma doença sexualmente transmissível, e o tratamento de rotina dos parceiros do sexo masculino não é necessário. Um estudo mostrou que o tratamento de parceiros do sexo masculino com a administração de cetoconazol por um curto espaço de tempo não tem valor na redução da incidência da recidiva em mulheres acometidas pela candidíase vaginal recorrente. O tratamento dos parceiros é recomendado em homens com balanopostite ou em casos crônicos recorrentes.

EFEITOS COLATERAIS. A ocorrência de efeitos colaterais durante o tratamento da candidíase vaginal é rara.

GESTAÇÃO. A terapia oral não deve ser administrada a pacientes grávidas ou que não estão usando métodos contraceptivos confiáveis. Durante a gestação, o tratamento tópico pode requerer tempos maiores (6 a 14 dias). As mulheres que não utilizam métodos contraceptivos confiáveis somente devem ser submetidas ao tratamento oral durante os 10 primeiros dias do ciclo menstrual.

Cepas de *Candida* podem ser cultivadas a partir de amostras vaginais em 10% a 20% das gestantes. A incidência de candidíase vaginal durante a gestação é duas vezes maior do que no estado não gestacional. A incidência é maior ao final da gravidez. Em 80% a 90% dos casos, a doença é causada por *C. albicans*. O tratamento da candidíase vaginal durante a gravidez é indicado não apenas para a resolução dos sintomas, mas também para proteger o feto da *sepsis* possivelmente fatal, causada pela *Candida*. O itraconazol não pode ser usado no tratamento oral, dados seus possíveis efeitos teratogênicos.

DOENÇA RECORRENTE (RESISTENTE)

A candidíase vulvovaginal é considerada recorrente quando pelo menos quatro episódios são observados em 1 ano, ou pelo menos três episódios, não relacionados à antibioticoterapia, ocorrerem durante este período. Pacientes acometidas pela vaginite crônica e recorrente causada pela *Candida* raramente apresentam fatores precipitantes ou causais passíveis de reconhecimento. O surgimento de espécies não *albicans* é possível, mas incomum. A recidiva se deve à persistência de leveduras na vagina, e não à reinfecção vaginal frequente. Dentre suas causas, incluem-se a presença de espécies resistentes de *Candida* que não a *C. albicans*, a antibioticoterapia frequente, o uso de contraceptivos, o comprometimento do sistema imunológico, a maior frequência de relações sexuais e a hiperglicemia. As mulheres acometidas pela candidíase vaginal tendem a usar mais soluções para limpeza vulvovaginal e duchas higiênicas. Infecções leveduriformes frequentes podem ser um sinal precoce de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

EXAMES LABORATORIAIS. Preparações de hidróxido de potássio de secreções vaginais não são suficientemente sensíveis para excluir a presença de infecções fúngicas em pacientes que apresentam recidivas. Caso o exame microscópico seja negativo, mas a suspeita clínica, elevada, culturas fúngicas devem ser obtidas.

TRATAMENTO DOS CASOS RESISTENTES. Algumas mulheres apresentam infecções repetidas ou contínuas, mesmo após diversos tratamentos antifúngicos. A patogênese é mal compreendida e a maioria das pacientes não apresenta fatores predisponentes passíveis de reconhecimento.

Não existe uma cura definitiva para a doença recorrente, mas esquemas prolongados de manutenção, empregando medicamentos orais ou tópicos, são eficazes.

Aplicações semanais de terconazol em creme a 0,8% foram eficazes na prevenção de episódios recorrentes de candidíase vaginal, além de toleradas satisfatoriamente.

Pacientes acometidas pela doença recorrente devem ser aconselhadas a perder o excesso de peso e a usar roupas íntimas largas, de algodão. Em um estudo, a ingestão diária de 250 mL de iogurte con-

Tabela 13-5 Opções Terapêuticas para a Candidíase Aguda e Recidivante

Agente	Esquema terapêutico
Tratamento de episódio agudo	
Clotrimazol (Gyne-Lotrimin®)	Tabletes de 100 mg administrados por via intravaginal, por 7 dias
Terconazol creme a 0,8% (Terazol 3®)	Um aplicador inteiro (5 g) administrado por via intravaginal, por 3 dias
Fluconazol (Diflucan®)	150 mg administrados por via oral (dose única) 100 mg administrados por via oral, por 5 a 7 dias
Cetoconazol (Nizoral®)	200 mg administrados por via oral, uma vez ao dia, por 14 dias 400 mg administrados por via oral, uma vez ao dia, por 14 dias
Itraconazol	200 mg administrados por via oral, por 3 a 5 dias
Ácido bórico	Supositório vaginal de 600 mg, administrado duas vezes ao dia, por 14 dias (deve ser manipulado)
Profilaxia (manutenção)	
Clotrimazol (Gyne-Lotrimin®)	Dois tabletes de 100 mg administrados por via intravaginal, duas vezes por semana, por 6 meses
Terconazol creme a 0,8% (Terazol 3®)	Um aplicador inteiro (5 g) administrado por via intravaginal uma vez por semana
Fluconazol (Diflucan®)	150 mg administrados por via oral, uma vez por mês 100 a 200 mg por semana
Itraconazol (Sporanox®)	50 a 100 mg administrados diariamente 200 mg bid administrados por via oral, uma vez ao mês
Cetoconazol (Nizoral®)	Dois comprimidos de 200 mg administrados por via oral, por 5 dias, após a menstruação, por 6 meses Metade de um comprimido de 200 mg, por via oral, uma vez ao dia, por 6 meses
Ácido bórico	Supositório vaginal de 600 mg, administrado uma vez ao dia durante a menstruação (menstruação de 5 dias)

Adaptado de Ringdahl EN: *Am Fam Physician* 61: 3306, 2000. PMID: 10865926

tendo *Lactobacillus acidophilus* diminuiu a colonização e a infecção. A eficácia de dietas de eliminação de leveduras é desconhecida.

Tentativas de redução do número de crises, por meio do tratamento de parceiros sexuais e pela supressão de um foco gastrointestinal, com Mycostatin®, falharam. Muitas pacientes apresentam recidivas após a interrupção da profilaxia; portanto, o tratamento prolongado pode ser necessário. As pacientes tendem a aderir mais ao tratamento quando o antifúngico é administrado por via oral.

A infecção por *Candida* deve ser documentada, por meio de cultura, em qualquer paciente que apresente a doença persistente ou recorrente e exame microscópico com hidróxido de potássio negativo.

Esquemas terapêuticos prolongados de manutenção são listados na Tabela 13-5.

Micro-organismos resistentes. A candidíase vaginal provocada por *C. glabrata* pode não responder a qualquer azólico. O uso vaginal de nistatina ou a aplicação local de violeta de genciana a 1% pode erradicar esta espécie. Infecções recorrentes, observadas após o tratamento, podem ser causadas por espécies de *Candida* mais comuns.

CANDIDÍASE ORAL

A *C. albicans* pode ser transmitida à cavidade oral do bebê durante a passagem pelo canal do parto. Em muitos adultos, é parte da flora normal da boca.

Espécies de *Candida* não *albicans* causam um número cada vez maior de infecções. A maioria dessas infecções é observada em indivíduos imunocomprometidos, principalmente naqueles infectados pelo HIV. A candidíase oral é comum em pacientes com câncer em estado avançado. Em um estudo conduzido com pacientes acometidos pelo câncer avançado, as duas espécies mais prevalentes foram *C. albicans* e *C. glabrata*, com números menores de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi* e *C. inconspicua*. Leveduras do gênero *Candida* que não *C. albicans* são comumente observadas na boca de pacientes com câncer em estágio avançado; estes indivíduos podem apresentar sensibilidade menor ao fluconazol. A *Candida dubliniensis* é uma levedura recém-identificada, isolada principalmente de pacientes HIV-positivos acometidos pela candidíase oral.

INFECÇÃO PELO HIV. A candidíase orofaríngea pode ser a primeira manifestação da infecção pelo HIV, e mais de 90% dos pacientes com AIDS desenvolvem a doença. Nestes pacientes, a preocupação é a ocorrência de recidiva clínica após o tratamento, que parece ser dependente do grau de imunossupressão e é mais comumente observada com o uso de clotrimazol e cetoconazol do que de fluconazol ou itraconazol.

Bebês. Neonatos saudáveis, principalmente quando prematuros, são suscetíveis à candidíase oral. Em bebês mais velhos, a candidíase oral geralmente ocorre na presença de fatores predisponentes, como tratamento antibiótico ou debilitação. No neonato saudável, a candidíase é uma infecção autolimitada, mas deve ser tratada, para evitar a interferência na alimentação. A infecção é observada como um exsudato branco e cremoso ou placas aderentes, brancas e floculadas. A mucosa subjacente é eritematosa e sensível. A mãe deve ser examinada, para detecção de candidíase vaginal.

Adultos. No adulto, a candidíase oral ocorre por diversas razões; clinicamente, é encontrada em diversas formas agudas e crônicas. A infecção oral extensa pode ser observada em pacientes diabéticos ou que apresentam depressão da imunidade celular, em idosos e em indivíduos com câncer, principalmente leucemia. O uso prolongado de corticosteroides, imunossupressores ou antibióticos de amplo espectro e de inaladores contendo corticosteroides também pode causar a infecção.



Figura 13-51 Candidíase oral. Infecção crônica, com debris brancos recobrindo a superfície da língua.



Figura 13-52 Candidíase oral. O palato duro apresenta eritema e aumento de volume.

Quadro 13-8 **Tratamento Tópico e Sistêmico para Candidíase Oral**

	Droga	Dose
Tópico	Pastilhas de micostatina 200.000 unidades/mL	1-2 pastilhas, por via oral, 4-5 vezes/dia, × 2 semanas
	Comprimidos de clotrimazol 10 mg	1-2 comprimidos, por via oral, 4-5 vezes/dia, × 2 semanas
Sistêmico	Fluconazol	200 mg/dia × 1 semana
	Itraconazol	200 mg/dia × 1-3 semanas
	Cetoconazol	200 mg/dia × 2 semanas

Em adultos, o processo agudo é similar ao observado em bebês. A língua é, quase sempre, acometida (Fig. 13-51). A infecção pode se disseminar pela traqueia ou o esôfago e provocar erupções muito dolorosas, manifestando-se como disfagia, ou se disseminar pela pele dos ângulos da boca (*perlèche*). Uma amostra pode ser obtida por meio do raspado com um abaixador de língua. As pseudo-hifas são facilmente observadas. Em outros casos, a cavidade oral pode ser eritematosa, edemaciada e dolorida, com exsudação mínima ou ausente (Fig. 13-52). Neste caso, as pseudo-hifas são, frequentemente, difíceis de encontrar e o tratamento pode ser instituído sem verificação laboratorial.

A infecção crônica é observada como placas localizadas, bastante aderidas, de superfície irregular e aveludada, na mucosa da boca. As lesões podem ocorrer devido ao trauma mecânico de morder a bochecha, à má higiene de próteses dentárias, ao ato de fumar charutos ou à irritação provocada por dentaduras. A realização de biopsias é indicada, para excluir os diagnósticos de leucoplasia e líquen plano, caso micro-organismos causadores não puderem ser demonstrados.

Eritema localizado e erosões acompanhadas por quantidades mínimas de exsudato esbranquiçado podem ser provocados pela infecção por *Candida* abaixo dos dentes, que é comumente denominada *agressão bucal pela dentadura*. A borda da lesão geralmente é bem-definida. A hiperplasia, com espessamento da mucosa, é observada quando o processo perdura por bastante tempo. As gengivas e o palato duro são as estruturas mais frequentemente acometidas. O achado de micro-organismos pode ser difícil. Esquemas terapêuticos para uso em adultos são mostrados no Quadro 13-8.

TRATAMENTO

Fluconazol. O fluconazol (200 mg/dia em adultos) é a primeira opção terapêutica para o tratamento e a profilaxia de infecções localizadas e sistêmicas provocadas por *Candida*. É eficaz, bem-tolerado e adequado à administração na maioria dos pacientes acometidos por infecções causadas por *C. albicans*, incluindo crianças, idosos e indivíduos com deficiências imunológicas. A administração profilática de itraconazol pode auxiliar a prevenção de infecções fúngicas em pacientes submetidos ao tratamento citotóxico do câncer. O maior uso de fluconazol na profilaxia prolongada e no tratamento da candidíase oral recorrente, em pacientes aidéticos, levou ao aparecimento de infecções por *C. albicans* que não são responsivas às doses convencionais. A terapia de segunda linha com um antifúngico de espectro maior, como o itraconazol, deve ser instituída caso o tratamento com fluconazol não tenha sucesso. Em pacientes repetidamente expostos à droga, *Candida* spp. que não *C. albicans* podem desenvolver resistência ao fluconazol.

Itraconazol. A solução de itraconazol é tão eficaz quanto o fluconazol, mas é menos bem-tolerada como terapia de primeira linha. A solução oral de itraconazol é uma terapia eficaz em pacientes infectados pelo HIV que apresentam candidíase orofaríngea. Pacientes HIV positivos, acometidos pela candidíase orofaríngea e que não responderam ao fluconazol (em dose de 200 mg/dia), foram submetidos ao tratamento com 100 mg de solução oral de itraconazol, duas vezes ao dia (totalizando 200 mg/dia), por 14 dias. Os indivíduos que apresentaram resposta incompleta ao tratamento foram submetidos à administração da droga por mais 14 dias (totalizando 28 dias).

Pastilha de clotrimazol (Mycelex®). Crianças e adultos são tratados, de modo eficaz, por meio da administração de pastilhas de clotrimazol (Mycelex®), que devem ser lentamente dissolvidas na boca, cinco vezes ao dia, por 14 dias.

Cetoconazol (Nizoral®). O cetoconazol (Nizoral®, comprimido para administração oral, de 200 mg), uma vez ao dia, é uma droga de segunda linha no tratamento da candidíase orofaríngea.



Figura 13-53 *Balanite* por *Candida*. Múltiplas erosões vermelhas e redondas são observadas na glande e no corpo do pênis. Há exsudato de coloração branca.

Suspensão oral de nistatina (Mycostatin®). Em bebês, a dose é de 2 mL de nistatina (Mycostatin®) em solução oral, quatro vezes ao dia, 1 mL em cada lado da boca. Em adultos, a dose é de 4 a 6 mL, sendo metade em cada lado da boca, retidos durante o maior tempo possível na boca antes da deglutição. O tratamento é mantido por 48 horas após o desaparecimento dos sintomas; a administração é geralmente feita por 10 dias. A suspensão oral é útil em bebês, mas menos eficaz em adultos, provavelmente porque o líquido pode não entrar em contato com toda a superfície da cavidade oral.

BALANITE POR *CANDIDA*

O pênis não circuncidado oferece um ambiente quente e úmido, ideal para o desenvolvimento de infecções fúngicas, embora homens circuncidados também sejam suscetíveis. Às vezes, a *balanite* provocada por *Candida* ocorre após a relação sexual com uma mulher infectada, sendo mais comumente observada após relações vaginais do que anais nos últimos 3 meses. Pápulas e pústulas pontuais, sensíveis e eritematosas, são observadas na glande e no corpo do pênis. As pústulas se rompem rapidamente sob a pele sobressalente e podem não ser percebidas (Fig. 13-53). Caracteristicamente, anéis de 1 a 2 mm, brancos, em formato de roscas e possivelmente confluentes, são vistos após a ruptura das pústulas. Em alguns casos, as pústulas não evoluem e as múltiplas pápulas eritematosas podem ser transitórias, resolvendo-se sem tratamento. A presença de pústulas é altamente sugestiva da infecção por *Candida*. Um exsudato branco, similar ao observado na candidíase vaginal, pode ser encontrado (Figs. 13-54 e 13-55). A infecção pode ocorrer e persistir sem exposição sexual.

TRATAMENTO. A erupção responde, rapidamente, à aplicação, duas vezes ao dia, por 7 dias, de miconazol, clotrimazol ou diversos outros medicamentos listados no Formulário. O alívio é quase imediato, mas o tratamento deve ser mantido por 7 dias. Preparações contendo corticosteroides tópicos, aplicadas temporariamente, oferecem alívio, por suprimir a inflamação, mas a erupção retorna e piora, às vezes antes mesmo da interrupção do tratamento com estes produtos. Em pacientes acometidos pela balanite, a administração de uma única dose de 150 mg de fluconazol foi comparável, em eficácia e segurança, à aplicação tópica de creme de clotrimazol por 7 dias.



Figura 13-54 *Balanite* por *Candida*. O espaço úmido entre as superfícies cutâneas do pênis não circuncidado é o ambiente ideal para a infecção por *Candida*. Este exsudato branco espesso é característico da infecção aguda grave.



Figura 13-55 *Balanite* por *Candida*. Esta infecção persistente levou ao aparecimento de erosões na glande e na pele adjacente.



Figura 13-56 Candidíase na mama. Observam-se pápulas e pústulas vermelhas e úmidas, com escamação branca.

Candidíase das grandes dobras cutâneas

A candidíase das grandes dobras cutâneas (intertrigo por *Candida*) ocorre sob mamas pendulares, entre dobras abdominais, na virilha e na área retal e nas axilas. As *dobras cutâneas* (áreas intertriginosas, onde há contato pele a pele) apresentam umidade e calor, fornecendo o ambiente ideal à infecção por leveduras. Climas quentes e úmidos, roupas íntimas apertadas ou abrasivas, má higiene e doenças inflamatórias que acometem as dobras cutâneas, como a psoríase, facilitam o desenvolvimento da infecção fúngica.

Existem duas apresentações. No primeiro tipo, há formação de pústulas, que maceram sob superfícies cutâneas opostas e evoluem para pápulas eritematosas, com uma faixa recortada de escamação úmida nas bordas. Pústulas intactas podem ser observadas fora de superfícies cutâneas opostas (Figs. 13-56 e 13-57). O segundo tipo é composto por uma placa eritematosa, úmida e brilhante, que se estende até os limites das dobras opostas ou além (Fig. 13-58). A borda em atividade é longa e bem-definida, apresentando uma faixa ondulada de escamação macerada (Fig. 13-47). As pústulas características da candidíase não são observadas em áreas intertriginosas, já que maceram assim que são formadas. Pústulas pontuais surgem fora da borda ativa e, quando presentes, são importantes características diagnósticas (Figs. 13-56, 13-57 e 13-59). Há tendência de formação de fissuras dolorosas nos sulcos cutâneos.



Figura 13-57 Intertrigo por *Candida*. Infecção aguda. A escamação é observada nas bordas opostas. Existem numerosas pústulas satélites, além da área intertriginosa.



Figura 13-58 Candidíase da axila. Uma escamação proeminente é observada na borda da lesão.

TRATAMENTO. A erradicação da infecção por leveduras deve ser acompanhada pela manutenção da secura da área. Uma compressa fria com solução de Burow, água ou soro fisiológico, aplicada por 20 a 30 minutos, várias vezes ao dia, faz com que a área fique seca. O creme antifúngico é aplicado, em uma camada fina, duas vezes ao dia, até que a erupção desapareça. Alguns destes medicamentos são também comercializados na forma de loção, mas a base líquida pode provocar ardor ao ser aplicada em áreas intertriginosas. O nitrato de miconazol é menos irritante. A aplicação de compressas deve ser continuada até que a pele permaneça seca. Qualquer talco absorvente, não necessariamente medicamentoso, como Z-Sorb®, pode ser aplicado após o desaparecimento da inflamação. O talco absorve uma pequena quantidade de umidade e age como um lubrificante seco, permitindo o livre deslizamento das superfícies cutâneas, prevenindo o acúmulo de umidade em áreas de potencial estagnação.

Figura 13-59 Intertrigo por *Candida*. Neste paciente obeso, a dobra abdominal e a área da virilha estão infectadas.



INTERTRIGO

O intertrigo é uma doença inflamatória das dobras cutâneas das axilas, mamas, abdome, virilha ou nádegas (veja a p. 500). Indivíduos obesos são mais suscetíveis. Prurido e ardor são os sintomas mais comuns. Dobras cutâneas opostas retêm umidade, tornando-se quentes, maceradas e inflamatórias. A *Candida* é a infecção secundária mais comumente observada, mas bactérias, fungos e vírus podem estar presentes. A ocorrência de erosões é possível. Suor, fezes, urina e corrimento vaginal podem agravar o intertrigo. A progressão da doença pode ser recorrente e crônica.

TRATAMENTO. O tratamento com corticosteroides tópicos dos grupos VI a VII (desonida, hidrocortisona), por 1 a 2 semanas, pode resolver a alteração. O uso contínuo e prolongado de corticosteroides tópicos nas pregas cutâneas pode levar à formação de atrofia e estrias; o tacrolimus a 0,1% pode ser usado como agente anti-inflamatório, substituindo os corticosteroides tópicos no tratamento inicial ou nos casos que requerem tratamento intermitente prolongado. Alguns pacientes respondem à aplicação de cremes ou loções de hidrocortisona a 1%. Este é um tratamento intermitente e de longa duração, seguro, com pouca possibilidade de desenvolvimento de estrias e atrofia. Medicamentos antifúngicos, como o creme de econazol, devem ser adicionados em caso de suspeita de infecção por *Candida*. Estes cremes devem ser alternados com corticosteroides tópicos. Para separar e expor adequadamente a pele e manter a área seca, a administração deve ser feita com o paciente em posição supina. Compressas de água fria, por meia hora, duas a três vezes ao dia, por alguns dias, rapidamente controlam a umidade e suprimem a inflamação.

A tintura de Castellani (tintura de carbolfucsina) é muito eficaz, mas não encontrada em todas as farmácias.

A manipulação de nistatina em pó, 4 milhões de unidades, hidrocortisona em pó, 1,2 g, e pasta de óxido de zinco, 113 g, é aplicada uma ou duas vezes ao dia, como opção de tratamento. As barreiras espessas, obtidas com o uso de cremes como Desitin®, podem prevenir recidivas. Os talcos podem ser usados após a resolução, para manter a região seca. A administração oral de fluconazol pode não ser tão eficaz nas infecções cutâneas secundárias localizadas, provocadas pela *Candida*, quanto os cremes antifúngicos de uso tópico.

CANDIDÍASE DA FRALDA

Uma área intertriginosa artificial é criada sob a fralda úmida, predispondo a área a uma infecção leveduriforme, com base eritematosa característica e pústulas satélites, como anteriormente descrito (Fig. 13-60). A dermatite por fralda é frequentemente tratada com uma combinação de cremes e loções contendo corticosteroides e antibióticos. Embora estes medicamentos possam conter o agente antifúngico clotrimazol, sua concentração pode não ser suficiente para controlar a infecção por leveduras. A presença de cortisona pode alterar a apresentação clínica e prolongar a doença. Uma forma nodular e granulomatosa de candidíase, na área da fralda, com nódulos vermelhos, de formato irregular, às vezes sobre uma base eritematosa, foi descrita e pode representar uma reação incomum aos micro-organismos do gênero *Candida* ou uma modificação da infecção provocada pelos corticosteroides. Embora as infecções dermatofíticas sejam incomuns na área da fralda, elas podem ocorrer. Todos os esforços devem ser feitos para identificar os micro-organismos causadores e tratar a infecção de maneira adequada.

TRATAMENTO. A área deve ser mantida seca, trocando-se a fralda ou não usando-a por curtos períodos. Cremes antifúngicos devem ser aplicados duas vezes ao dia, até que a erupção desapareça, em aproximadamente 10 dias. Certo eritema, provocado pela irritação, ainda pode ser observado após este período e ser tratado mediante a aplicação de creme de hidrocortisona a 1%, seguida, em algumas horas, por cremes ativos contra leveduras (veja o Formulário). Cada agente deve ser aplicado duas vezes ao dia. Talcos infantis podem auxiliar a prevenção de recidivas, por absorverem a umidade. A pomada de mupirocina a 2% (Bactroban®), aplicada três a quatro vezes ao dia, é eficaz na dermatite da fralda grave, provocada por *Candida* e bactérias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Qualquer dermatite por fralda recalcitrante deve ser mais bem investigada, para detecção de doenças subjacentes. A inflamação da área da fralda pode ser causada por psoríase, dermatite seborreica, histiocitose de células de Langerhans (doença de Letterer-Siwe), acrodermatite enteropática (deficiência de zinco), deficiência de biotina, doença de Kawasaki e infecção por HIV.



Figura 13-60 Candidíase da fralda, caso avançado. As dobras cutâneas apresentam eritema intenso. O meato uretral está infectado e numerosas pústulas satélites são observadas na área abdominal inferior.

Candidíase das pequenas pregas cutâneas

ESPAÇOS INTERDIGITAIS DAS MÃOS E DOS PÉS

Os espaços interdigitais são como pequenas áreas intertriginosas. Cozinheiros, garçons, lavadores de pratos, dentistas e outros profissionais que trabalham em ambientes úmidos são suscetíveis. Há erosão cutânea, branca, sensível e macerada, revelando uma base rósea e úmida (Figs. 13-61, 13-62 e 13-63). A candidíase dos espaços interdigitais dos pés é mais comumente observada no estreito espaço entre o quarto e o quinto dedo, que pode ser concomitante à infecção por dermatófitos e bactérias Gram-negativas. Clinicamente e em preparados com hidróxido de potássio, a infecção por *Candida* e dermatófitos pode parecer idêntica. A escamação esbranquiçada e macerada se torna espessa e aderente. A candidíase difusa dos espaços interdigitais e dos pés é incomum. Estas duas áreas são tratadas com qualquer um dos cremes ou loções antifúngicas listados no Formulário. Faixas de lã de carneiro (Dr. Scholl's lamb's wool®) podem ser colocadas entre os dedos dos pés, para separá-los e manter os espaços interdigitais secos.



Figura 13-61 Intertrigo do espaço interdigital. Esta lesão não é úmida e macerada como a mostrada na Figura 13-62. Este processo eczematoso foi observado em um garçom cujas mãos estão constantemente molhadas.



Figura 13-62 Candidíase do espaço interdigital. Fase aguda da maceração do espaço interdigital. Na borda da lesão, observam-se pústulas.



Figura 13-63 Candidíase dos espaços interdigitais. Todos os espaços interdigitais estão infectados, à exceção da ampla área entre o polegar e o indicador.



Figura 13-64 Queilite angular (*perlèche*). As dobras da pele, nos ângulos da boca, apresentam eritema e erosão.



Figura 13-65 Queilite angular. A inflamação começa na pequena dobra intertriginosa, no ângulo da boca, e se estende até a pele adjacente.



Figura 13-66 Queilite angular. O intertrigo do ângulo da boca é uma combinação de eczema e infecção por *Candida* e bactérias.

ÂNGULOS DA BOCA

A queilite angular, ou *perlèche*, é uma inflamação nos ângulos da boca, que pode ocorrer em qualquer idade. Os pacientes podem acreditar, erroneamente, que apresentam deficiência de vitamina B; leveduras e bactérias podem estar envolvidas neste processo. Em crianças, a doença é causada por passar a língua nos lábios, morder os cantos da boca e chupar o dedo. A irritação contínua pode levar à inflamação eczematosa. A presença de saliva nos ângulos da boca é o fator mais importante. O excesso de saliva é provocado pela respiração pela boca que, por sua vez, é secundária à congestão nasal ou à má oclusão resultante do uso de dentaduras mal ajustadas e pelo lamber compulsivo dos lábios. O uso agressivo de fio dental pode causar traumas mecânicos nos ângulos da boca. Um espaço intertriginoso úmido se forma nos ângulos da boca, como resultado do avanço da idade, de dobras cutâneas congênitas com ângulo excessivo, perda de firmeza da pele provocada pelo emagrecimento e pelo encurtamento vertical anormal do terço inferior da face, causado pela perda de dentes e resultante reabsorção de osso alveolar. A ação capilar drena líquido da boca para a dobra, criando maceração, rachaduras, fissuras, eritema, exsudação e infecção secundária por *Candida* e/ou estafilococos.

A infecção se inicia por uma fissura dolorosa, no fundo da dobra cutânea (Fig. 13-64). Eritema, escamação e crostas são observados nas laterais da dobra (Figs. 13-65 e 13-66). Os pacientes lambem e mordem a área, na tentativa de prevenir a ocorrência de mais rachaduras. Esta tentativa de alívio apenas agrava o problema, podendo levar à inflamação eczematosa, à infecção estafilocócica ou à hipertrofia da dobra cutânea.

A dermatite de contato, o diabetes melito e a infecção por HIV devem ser aventados em casos crônicos e resistentes ao tratamento.

TRATAMENTO. O tratamento é composto pela aplicação de cremes antifúngicos (veja o Formulário), seguida, em poucas horas, pelo uso de um creme de corticosteroide do grupo V, em base não oleosa, até que a área esteja seca e livre de inflamação. Como alternativa, a loção de Lotrisone® pode ser aplicada duas vezes ao dia, até a resolução dos sintomas. Os pacientes devem interromper o uso de corticosteroides tópicos após a resolução da inflamação. A seguir, um protetor labial espesso (p. ex., ChapStick®) deve ser aplicado com frequência. Preenchedores cosméticos, aplicados nos ângulos da boca, podem diminuir a profundidade das fissuras e preencher a depressão frequentemente observada abaixo da porção lateral do lábio inferior, corrigindo o defeito anatômico que causa o problema. Casos resistentes devem ser submetidos à cultura de leveduras e bactérias. Pomadas ou cremes de mupirocina a 2% (Bactroban®), aplicados três a quatro vezes ao dia, podem ser eficazes contra bactérias e fungos.

TINEA VERSICOLOR

A *tinea versicolor* é uma infecção fúngica comum da pele, causada pelas leveduras lipofílicas dimórficas *Pityrosporum orbiculare* (forma redonda) e *Pityrosporum ovale* (forma oval). Alguns autores acreditam que estas são duas formas diferentes do mesmo micro-organismo. (Ambos eram chamados, anteriormente, de *Malassezia furfur*.) O micro-organismo é parte da flora normal e surge em grandes números, em áreas de maior atividade sebácea. Reside no estrato córneo e folículos pilosos, onde se alimenta de ácidos graxos livres e triglicerídios. Certos fatores endógenos predisponentes (adrenalectomia, gestação, desnutrição, queimaduras, tratamento com corticosteroides, imunossupressão, depressão da imunidade celular, contraceptivos orais) ou exógenos (excesso de calor e umidade) fazem com que as leveduras se convertam em micélios em brotamento, levando ao aparecimento da *tinea versicolor*. Não se sabe se a doença é contagiosa. A *tinea versicolor* pode ocorrer em qualquer idade, mas é muito mais comum durante os anos de maior atividade sebácea (p. ex., adolescência e início da vida adulta). Alguns indivíduos, principalmente os de pele oleosa, podem ser mais suscetíveis.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. As lesões individuais e sua distribuição são altamente características. As lesões começam como múltiplas máculas circulares, pequenas e de diversas cores (brancas, rosadas ou marrons), que aumentam de modo radial (Figs. 13-67 a 13-71). As infecções por *tinea versicolor* produzem um espectro de apresentações clínicas e cores, incluindo (1) máculas, placas ou pápulas foliculares, de coloração vermelha a castanho-amarelada, predominantemente causadas por uma resposta inflamatória hiperêmica; (2) lesões hipopigmentadas; e (3) máculas e placas de cor marrom-clara ou marrom-escura. O dano ao melanócito parece ser a base da hipopigmentação. Ácidos dicarboxílicos produzidos pelo *Pityrosporum* podem exercer um efeito citotóxico sobre os melanócitos, inibindo a reação da dopa tirosinase. Há uma redução no número, tamanho e agregação dos melanossomas presentes nos melanócitos e nos queratinócitos adjacentes. Em indivíduos negros, as lesões podem ser hiperpigmentadas. Em cada indivíduo, a cor é uniforme. Durante o inverno, as lesões podem ser imperceptíveis em indivíduos de pele clara. A hipopigmentação branca se torna mais óbvia em peles bronzeadas não afetadas. A porção superior do tronco é mais comumente acometida, mas não é incomum que as lesões se espalhem pela parte superior dos braços, o pescoço e o abdome. O acometimento da face, das costas das mãos e das pernas pode ser observado. As lesões faciais são mais comuns em crianças; a fronte é o sítio facial geralmente afetado. A erupção pode ser pruriginosa, caso seja inflamatória, mas tende a ser assintomática. A atividade da doença pode variar no decorrer dos anos, mas diminui ou desaparece com o envelhecimento. O diagnóstico diferencial inclui vitiligo, pitiríase alba, dermatite seborreica, sífilis secundária e pitiríase rósea.



Figura 13-67 *Tinea versicolor*. Numerosas lesões circulares e escamativas. A erupção apresenta coloração marrom-clara ou castanho-amarelada em peles claras e não bronzeadas.



Figura 13-68 A apresentação clássica da *tinea versicolor*, com placas brancas, de formato redondo ou ovalado, na pele bronzeada.

TINEA VERSICOLOR



Figura 13-69 Placas extensas, confluentes e escamativas em um indivíduo de pele clara.



Figura 13-70 As máculas escamativas coalescem, formando áreas amplas, de formato irregular, que podem ser mais claras ou mais escuras do que a pele adjacente.



Figura 13-71 *Tinea versicolor.* A apresentação mais comum, com pápulas escamativas, de coloração castanho-amarelada, na porção superior do tórax.

DIAGNÓSTICO. Uma descamação em pó, que pode não ser óbvia à inspeção, pode ser facilmente observada ao raspado leve com uma lâmina de bisturi nº 15 (Fig. 13-72). O exame com hidróxido de potássio da escamação mostra numerosas hifas, que tendem a se partir em pequenos fragmentos em formato de bastonete, misturadas a esporos redondos, em formato de cacho de uva, constituindo o padrão em espaguete e almôndegas (Fig. 13-73). O exame à lâmpada de Wood mostra a fluorescência irregular, pálida e de coloração amarela a branca, que desaparece com a melhora. Algumas lesões não fluorescem. A cultura é possível, mas raramente necessária.

TRATAMENTO. A griseofulvina não é eficaz contra a *tinea versicolor*. Diversos medicamentos eliminam o fungo, mas o alívio geralmente é temporário e as recidivas são comuns (40% a 60%). Os pacientes devem entender que as áreas hipopigmentadas não desaparecerão imediatamente após o tratamento. A luz solar acelera a repigmentação. A incapacidade de obtenção da escamação em pó, usando uma lâmina de bisturi nº 15, indica que o fungo foi erradicado. Os elementos fúngicos podem ser retidos em roupas frequentemente usadas que ficam em contato com a pele; o descarte ou a fervura de tais peças pode diminuir as chances de recidiva. Pacientes sem acometimento óbvio, com histórico de recidivas repetidas, devem aventar a possibilidade de repetir o programa terapêutico logo antes do verão, para evitar o bronzeamento desigual.

TRATAMENTO TÓPICO. O tratamento tópico é indicado em casos de doença limitada. As taxas de recidiva são altas.

Xampu de cetoconazol. O xampu de cetoconazol a 2%, usado como aplicação única ou diária, por 3 dias, é extremamente eficaz e é o tratamento de primeira escolha. O xampu deve ser aplicado em toda a superfície corpórea, da área inferoposterior do couro cabeludo até as coxas. Após um tempo de pausa de 5 minutos, o xampu deve ser meticulosamente enxaguado. Os cabelos devem ser lavados com o mesmo produto, ao mesmo tempo.

Suspensão de sulfeto de selênio a 2,5%. Quando aplicada por 10 minutos, todos os dias, por 7 dias consecutivos, a suspensão (comercializada como Selsun® ou em formas genéricas) resultou em uma taxa de cura de 87% em uma avaliação de acompanhamento em 2 semanas. Amostras de sangue e urina mostraram que não houve absorção significativa de selênio. A suspensão é aplicada em toda a superfície corpórea, da área inferoposterior do couro cabeludo até as coxas. Outro esquema comumente recomendado é a aplicação da loção e lavagem em 24 horas. Esta aplicação é repetida uma vez por semana, por um total de 4 semanas. Existem diversas variações deste mesmo esquema terapêutico. Os cabelos devem ser lavados com o mesmo produto, ao mesmo tempo.

Solução de terbinafina (Lamisil® solução a 1% em spray). A aplicação do *spray* em áreas afetadas, duas vezes ao dia, por 1 semana, é eficaz. O Lamisil *spray*® é comercializado como produto de venda livre.

Antibióticos antifúngicos. Miconazol, cetoconazol, clotrimazol, econazol ou ciclopiroxolamina é aplicado em toda a área afetada, uma ou duas vezes ao dia, por 2 a 4 semanas. Os cremes não têm odor e não são gordurosos, mas são caros.

TRATAMENTO ORAL (Quadro 13-9 e Tabela 13-2). O tratamento oral pode ser usado em pacientes acometidos pela doença extensa e naqueles que não respondam ao tratamento convencional ou ainda que apresentem recidivas frequentes.

Itraconazol. O tratamento profilático com itraconazol, 200 mg, duas vezes ao dia, 1 dia por mês, por 6 meses consecutivos, é eficaz à manutenção do controle.



Figura 13-72 *Tinea versicolor*. A área central foi raspada com uma lâmina de bisturi nº 15, para demonstrar a escamação branca, sob a forma de pó.



Figura 13-73 *Tinea versicolor*. Preparação com hidróxido de potássio. A observação à microscopia em pequeno aumento mostra numerosas hifas curtas e aglomerados de células em brotamento, descritos como aparência em "espaguete e almôndegas" (cacho de uva).

Quadro 13-9 **Esquemas Terapêuticos de Agentes Antifúngicos Orais para *Tinea Versicolor***

Cetoconazol	
200 mg/dia	5 dias
400 mg	Uma vez por semana, por 2 semanas
400 mg	3 doses, a intervalos de 12 horas
Itraconazol	
200 mg/dia	5 ou 7 dias
Fluconazol	
150 mg	Uma vez por semana, por 4 semanas
300 mg	Uma vez por semana, por 2 semanas
300 mg	Dose única, repetida após 2 semanas

Adaptado de Gupta AK et al: *Clin Dermatol* 21(5):417-425, 2003. PMID: 14678722

Cetoconazol. Diversos esquemas terapêuticos têm sido usados (Quadro 13-9). A profilaxia com cetoconazol, 400 mg, uma vez por mês, resultou na não ocorrência de recidivas durante um período de acompanhamento de 4 a 15 meses. A eficácia pode ser aumentada pela não utilização de antiácidos e pela tomada da droga durante o café da manhã, acompanhada por suco de frutas. O paciente não deve tomar banho por, pelo menos, 12 horas após o tratamento; isto permite o acúmulo do medicamento na pele.

Terbinafina e griseofulvina. A administração oral de terbinafina ou griseofulvina não é eficaz.

PREVENÇÃO DE RECIDIVAS. A aplicação, uma vez por semana, de xampu de cetoconazol a 2% (Nizoral®), em forma de loção, no pescoço, no tronco e nas porções proximais dos membros, 5 a 10 minutos antes do banho, pode auxiliar a prevenção de recidivas.

Foliculite por *Pityrosporum*

A foliculite por *Pityrosporum* é uma infecção do folículo piloso causada pelo fungo *Pityrosporum orbiculare*, o mesmo micro-organismo responsável pela *tinea versicolor*. O paciente clássico é a mulher jovem, acometida por pápulas e pústulas assintomáticas ou levemente pruriginosas localizadas na porção superior das costas e no peito, porção superior dos braços e pescoço. Oclusão e pele oleosa podem ser importantes fatores predisponentes. A foliculite por *Pityrosporum* é frequentemente diagnosticada como acne (Fig. 13-74). O diabetes melito e a administração de antibióticos de amplo espectro ou corticosteroides são fatores predisponentes. A oclusão folicular pode ser um evento primário, sendo o supercrescimento de leveduras uma ocorrência secundária. A doença de Hodgkin pode predispor ao aparecimento da foliculite por *Pityrosporum*. Os pacientes acometidos se queixam de prurido intenso e generalizado; a erupção pode afetar o tronco e os membros.



Figura 13-74 Foliculite por *Pityrosporum*. Pápulas e pústulas foliculares, assintomáticas ou levemente pruriginosas, localizadas na parte superior das costas. É frequentemente diagnosticada como acne.

O *Pityrosporum* é muito comum nos trópicos, onde se apresenta como uma erupção polimórfica com as seguintes características. A lesão primária é um tampão queratinoso, sob quatro tipos de alterações: pápulas foliculares (pápulas em formato de domo, com uma depressão central), pústulas, nódulos e cistos. As lesões evoluem para tampões foliculares colonizados pelo fungo. A face é frequentemente afetada – este é o primeiro sítio mais comumente atingido em pacientes do sexo feminino e o segundo em pacientes do sexo masculino. As lesões estão localizadas na mandíbula, no queixo e nas laterais da face. Isto contrasta com a localização facial mais central da acne vulgar. As lesões são encontradas nas asas do nariz, no abdome, nas nádegas e nas coxas. Mulheres e homens jovens são igualmente afetados. É provável que suas glândulas sebáceas ativas ofereçam o ambiente rico em lipídeos requerido pelas leveduras.

O exame com hidróxido de potássio revela abundantes células leveduriformes redondas, em brotamento, e, ocasionalmente, hifas. O tratamento é o mesmo da *tinea versicolor*. O uso concomitante de cetoconazol tópico, como xampu, e sistêmico (200 mg por dia, por 4 semanas) elimina as lesões em 100% dos pacientes, enquanto o tratamento apenas sistêmico resulta em taxa de cura de somente 75%. A aplicação tópica de econazol e miconazol é ineficaz em 90% dos pacientes. A lavagem com ácido salicílico (SalAc®) tem ação queratolítica e é eficaz.

Capítulo 14

Exantemas e Erupções por fármacos

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Exantemas**
  - Sarampo
  - Doença das mãos, pés e boca
  - Febre escarlate
  - Rubéola
  - Eritema infeccioso
  - Roséola infantil
  - Enteroviroses: exantemas por ecovírus e coxsackievírus
  - Doença de Kawasaki
  - Doenças mediadas por toxina superantígena
  - Síndrome do choque tóxico
  - Reações cutâneas a fármacos
- **Erupções por fármacos: padrões clínicos e fármacos causadores mais frequentes**
  - Exantemas (maculopapular)
  - Urticária
  - Prurido
- **Erupções por fármacos**
  - Pustulose exantematosa generalizada aguda
  - Erupções acneiformes (pustular)
  - Eczema
  - Erupções fixas por fármacos
  - Erupções em bolhas por fármacos
  - Eritema multiforme e necrólise epidermal tóxica
  - Eritroderma esfoliativo
  - Liquenoide (erupções por fármacos do tipo líquen plano)
  - Erupções por fármacos do tipo lúpus eritematoso
  - Eritema acral induzido por quimioterapia
  - Pigmentação
  - Fotossensibilidade
  - Vasculite
  - Erupções linfomatoides por fármacos
  - Erupções de pele associadas a fármacos específicos

A palavra *exantema* significa uma erupção que irrompe ou floresce. As doenças exantematosas são caracterizadas por máculas ou pápulas espalhadas, simétricas, eritematosas, discretas ou confluentes que inicialmente não formam uma escama. A doença exantematosa é uma das poucas doenças para a qual o termo *maculopapular* é apropriado. Outras lesões, tais como pústulas, vesículas e petéquias, podem se formar, mas a maioria das doenças exantematosas se inicia com máculas ou pápulas vermelhas. Erupções vermelhas disseminadas, tais como psoríase gutata ou pitiríase rósea, podem ter um início similar e são frequentemente simétricas, mas estas condições têm padrões típicos de escamas e, por isso, são denominadas *erupções papuloescamosas*. As doenças que se iniciam com exantemas podem ser causadas por bactérias, vírus ou fármacos. A maioria delas tem várias características, tais como uma lesão primária comum, distribuição, duração e sintomas sistêmicos. Algumas são acompanhadas por lesões orais denominadas *enantemas*. Os exantemas pediátricos estão resumidos na Tabela 14-1.

Os exantemas foram previamente numerados de acordo com seu surgimento histórico e descrição: primeira doença, sarampo; segunda doença, febre escarlate; terceira doença, rubéola; quarta doença, doença de Duke (provavelmente coxsackievírus ou ecovírus); quinta doença, eritema infeccioso; sexta doença; roséola infantil.

Tabela 14-1 Exantemas

Doença	Grupo etário	Incubação prodrome	Morfologia
Sarampo	Nascimento até 20 anos	Rinite, tosse, febre, conjuntivite, pontos de Koplik 8-12 dias	Máculas e pápulas eritematosas se tornam confluentes mais tarde; tornam-se cor de cobre
Sarampo germânico (rubela)	5-25 anos	Sintomas URI moderados 14-23 dias	Maculopapular generalizado se torna pontual
Roséola (exantema súbito HHV-6)	Nascimento até 3 anos	Febre alta por 3-5 dias; diarreia, tosse por 5-15 dias	Máculas e pápulas rosa-claro, de forma amendoada
Eritema infeccioso (quinta doença de parvovírus B19)	4 anos (1-17 anos) em adultos não imunes	Febre não específica e mal-estar 13-18 dias	Eritema macular na face (1-4 dias), erupção macular eritematosa para a primeira semana, seguida por eritema em rede
Exantema laterotorácico unilateral	12-63 meses	Sintomas URI	Pápulas eritematosas, discretas, moderadas, prurídicas, de 1 mm; placas eczematosas morbiliformes Resolução espontânea após 5 semanas
Luvas papular-purpúricas e síndrome da meia (parvovírus B19)	Crianças, idade média de 24 meses	Febre	Edema finamente papular, purpúrico, petequial e eritema; resolve-se espontaneamente em 1-2 semanas
Catapora (varicela)	1-14 anos	Febre, mal-estar, dor de cabeça, anorexia, dor abdominal por 48 horas	Máculas eritematosas que evoluem em vesículas que contêm fluido seroso Estágios diversos de lesões presentes simultaneamente
Doença de Kawasaki (síndrome mucocutânea, síndrome de linfonodo)	Normalmente ≤ 5 anos	Febre alta, irritabilidade	Maculopapular eritematoso Escamação da ponta dos dedos (forma morbiliforme ou vesiculobolhosa)
Síndrome de Gianotti-Crosti (acrodermatite papular da criança)	Pico 1-6 anos; pode ocorrer em adultos	URI; adenopatia generalizada	Liquenoide, pápulas cor de carne a vermelhas; pode formar placas
Meningococcemia *(Neisseria meningitidis)*	<2 anos	Hepatoesplenomegalia, febre, mal-estar, sintomas URI	Petéquia, púrpura e lesões bolhosas são vistas
Febre maculosa das Montanhas Rochosas *(Rickettsia rickettsii)*	Qualquer idade	Febre, mal-estar, dor de cabeça	Máculas vermelho-claro ou rosadas evoluem para petéquias e púrpuras

Distribuição da erupção	Achados associados	Achados laboratoriais
Inicia-se na linha do cabelo no pescoço e na face Move-se para baixo e cobre todo o corpo Torna-se confluente à medida que desaparece e deixa uma tonalidade acastanhada com fina escamação	Pontos de Koplik, conjuntivite exsudativa, fotofobia e tosse severa, pneumonia, inchaço das mãos e dos pés Otite média, encefalite 1:1.000, pan-encefalite esclerosante subaguda (tardia)	Contagens de CVS e ESR estão baixas Título de imunoglobulina M (IgM) para sarampo
Início na face Migra para o tronco	Adenopatia retroauricular macia, cervical posterior e occipital Febre fraca Poliartralgia e poliartrite transientes em adolescentes e adultos, especialmente mulheres	Cultura nasal para vírus Título de anticorpo
Tronco, pescoço e extremidades proximais	Erupção surge quando a febre se resolve Irritabilidade, possíveis convulsões febris	Leucocitose no início da febre, mas leucopenia quando a temperatura aumenta
Face ("bocheca batida"), seguida pelas extremidades; erupção sobre as superfícies extensoras Erupção pode recorrer	Aborto espontâneo (de anemia fetal severa e hidropsia fetal) Crise aplástica na doença falciforme Mulheres podem desenvolver artralgia ou artrite	Anticorpos IgM CBC Avaliar o estado imune das mulheres grávidas expostas (IgG)
Predominantemente unilateral Início próximo à axila e se espalha para se tornar bilateral Retém predominância unilateral no tronco ou flexões e pode se tornar bilateral	Febre, infecção no trato respiratório superior, vômitos, diarreia	Linfocitose relativa 37%
Luvas firmemente demarcadas e distribuição de meias Virilha, nádegas, fossa antecubital e popliteal Nariz pode estar envolvido	Febre, linfadenopatia, lesões orais Limpa-se em 1-2 semanas	Leucopenia
Inicia-se na face, escalpo ou tronco Espalha-se perifericamente	Prurido presente Lesões vistas nas membranas mucosas	Cultura da vesícula Amostras agudas e convalescentes de soro para IgG
Mais proeminente no tronco e nas extremidades Acentuação perianal típica da DK, mas desaparece abruptamente sem resíduos de sarampo Escamação em torno do períneo e pontas dos dedos após primeira semana	Conjuntivite, língua de morango, lábios fissurados, adenopatia, aneurismas da artéria coronária Inchaço de mãos e pés Nenhuma hipotensão ou envolvimento renal	Contagem de CBS e ESR é alta Trombocitose durante a segunda e terceira semanas Piúria estéril na primeira semana
Face, nádegas, extremidades	Febre, mal-estar, diarreia	Biopsia de pele Alguns casos, superfície antigenemia Elevação da transaminase sérica e fosfatase alcalina sem hiperbilirrubinemia
Tronco, extremidades, palmas das mãos e solas dos pés	Temperatura > 40°C Choque DIC	Cultura de sangue e FCE Detecção de antígeno no FCE
Inicia-se nos pulsos e tornozelos; espalha-se centralmente; vista nas palmas das mãos e solas dos pés	Hepatoesplenomegalia, hiponatremia, mialgias, envolvimento do SNC	Qualquer dos testes sorológicos específicos para o grupo das riquétsias

Continua

Tabela 14-1 Exantemas — cont.

Doença	Grupo etário	Incubação prodrome	Morfologia
Henoch-Schönlein (púrpura)	6 meses até a criança jovem	Artralgia ou dor abdominal	Púrpura palpável simétrica
Eritema multiforme	10-30 anos	Infecção com HSV ou micoplasma precedem; exposição por fármaco	Máculas eritematosas com centros mais escuros de "lesão-alvo"
Febre escarlate	1-10 anos	2-4 dias	Pápulas pontuais Escamação das pontas dos dedos
Síndrome do choque tóxico	Crianças com queimaduras e traqueíte	Início súbito	Eritroderma macular, escamação das pontas dos dedos
Exantema por fármaco	Qualquer idade	7-10 dias após fármaco ser ingerido	Maculopapular, urticarial, prurido
Doença da mão, pé e boca (coxsackievírus A16 e outros)	Crianças	4-6 dias, 50% com febre e mal-estar	Vesiculopústulas
Síndrome da pele escaldada estafilocócica	<5 anos	Mal-estar, febre, irritabilidade	Eritema macular macio, generalizado, torna-se vesicular e bolhoso

Adaptado de Gable EK *et al.*: *Prim Care* 27:353, 2000. PMID: 10815048
*Vinte e cinco por cento de todas as crianças podem ser portadoras de estreptococos do grupo A.

EXANTEMAS

Sarampo

TRANSMISSÃO E RISCO. O sarampo é uma doença viral altamente contagiosa, transmitida pelo contato com gotículas de indivíduos infectados. O vírus é espalhado pela tosse e espirros, contato pessoal próximo ou contato direto com secreções nasais ou tosse infectadas. O vírus permanece ativo ou contagioso no ar ou nas superfícies contaminadas por até duas horas. Ele pode ser transmitido por um indivíduo infectado entre 4 dias antes do início da erupção até quatro dias após o início. Se uma pessoa tiver a doença, uma alta proporção dos seus contatos mais próximos e suscetíveis também irá se tornar infectada. Crianças jovens não imunizadas estão sob o maior risco de sarampo e suas complicações, incluindo a morte. O sarampo pode ser particularmente mortal em países em guerra ou imediatamente no pós-guerra, em guerra civil ou que passaram por algum desastre natural. As taxas de infecção se elevam por causa de danos aos serviços de saúde que interrompem a imunização de rotina. A superlotação em campos de refugiados e o deslocamento internamente de pessoas aumentam grandemente o risco de infecção.

COMPLICAÇÕES. A maioria dos casos tem um curso benigno. O sarampo severo é mais provável em crianças jovens desnutridas, especialmente se elas não recebem vitamina A suficiente ou são imunocomprometidas pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS) ou outras doenças.

As crianças morrem das complicações. Estas são mais comuns em crianças com menos de 5 anos de idade ou adultos com mais de 20. As complicações mais sérias incluem cegueira, encefalite, diarreia severa e infecções auditivas. A pneumonia é a causa mais comum de morte associada ao sarampo. A encefalite ocorre em um de 1.000 casos; a otite média é relatada em 5% a 15% dos casos; e a pneumonia em 5% a 10% dos casos. Os sobreviventes desta encefalite com frequência têm dano cerebral e retardo mental. A taxa de fatalidade em países em desenvolvimento é de 1% a 5%, mas pode ser superior a 25% em populações em que altas taxas de desnutrição e pouco acesso à assistência médica existem. As pessoas que se recuperam do sarampo estão imunes por toda a vida. Quando o sarampo ocorre durante a gravidez, pode afetar o feto. Mais comumente, ele envolve parto prematuro, taxas moderadamente crescentes de abortos espontâneos e baixo peso ao nascer. As infecções por sarampo no primeiro trimestre de gravidez podem estar associadas a uma taxa crescente de malformação congênita.

INCIDÊNCIA. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou o número de óbitos em decorrência do sarampo durante 2006, listado na Tabela 14-2. Entre 1990 e 2000, a implementação da vacinação nacional e os programas de vigilância reduziram a incidência de sarampo nas Américas em 99%. O Haiti e a Venezuela são os últimos países nas Américas em que o sarampo ainda é endêmico. O sarampo pode ser importado para países em que ele já foi erradicado a partir de países nos quais a doença é endêmica; dessa forma, todos os países nas Américas devem manter a imunidade da população em níveis elevados (> 95% entre crianças). O sarampo é a causa principal de mortes que podem ser prevenidas por vacina na África.

Distribuição da erupção	Achados associados	Achados laboratoriais
Nádegas, extremidades extensoras	Envolvimento gastrointestinal, musculoesquelético e renal	Biopsia H&E de pele Imunofluorescência
Superfícies extensoras das extremidades, palmas das mãos e solas dos pés podem estar envolvidas	Pode progredir para envolver membranas mucosas, síndrome de Stevens-Johnson	Biopsia de pele
Generalizada; poupa palmas das mãos e solas dos pés	Faringite exsudativa	Cultura de garganta positiva para estreptococos do grupo A* Contagem de CBS e ESR elevadas
Difusa	Hipotensão, envolvimento renal, um foco de infecção	Elevações nos níveis de creatinina fosfoquinase sérica
Generalizado, simétrico; frequentemente poupa face; palmas das mãos e solas dos pés podem estar envolvidas	Edema periorbital, febre	ESR está baixo
Mãos, pés, nádegas Erosões na boca	Linfadenopatia submandibular e/ou cervical Disfagia 90%	Biopsia
Face, pescoço, axila e virilha	Infecção estafilocócica de nasofaringe ou conjuntiva	Contagem de CBS e ESR elevadas

VACINA. A imunidade para toda a vida é estabelecida com uma injeção única do vírus vivo do sarampo, administrado aos 15 meses de idade, aproximadamente. De 1963 a 1967, as vacinas com vírus vivo e atenuado estavam em uso; desde 1968 somente a vacina com o vírus vivo é utilizada. Pessoas suscetíveis incluem aquelas que foram vacinadas entre 1963 e 1967 com a vacina inativa, pacientes que receberam a vacina com vírus vivo após seu primeiro ano de vida e aqueles pacientes que nunca tiveram sarampo. Os primeiros vacinados com vírus do sarampo morto podem desenvolver a síndrome atípica do sarampo, quando expostos ao sarampo natural, e devem ser revacinados com o vírus vivo.

Tabela 14-2 Sarampo – Número Estimado de Mortes pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006)

África	36.000
Américas	<1.000
Mediterrâneo Oriental	23.000
Europa	<1.000*
Sudeste Asiático	178.000
Pacífico Ocidental	5.000
TOTAL	**242.000**

SARAMPO TÍPICO

O período médio de incubação do sarampo (Fig. 14-1) é de 10 a 12 dias da exposição até o pródromo e de 14 dias da exposição até a erupção (média, 7 a 18 dias). A doença se espalha por gotículas respiratórias e pode ser comunicada pouco antes do início do período pródromo até 4 dias após o surgimento da erupção; a

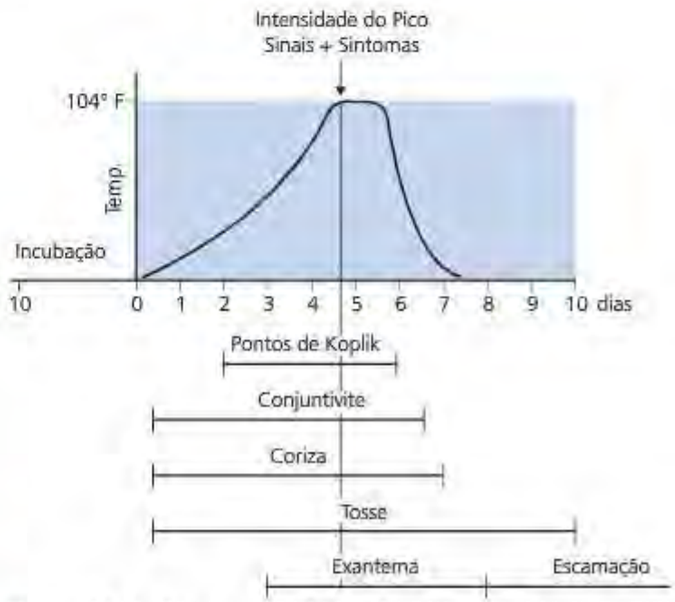


Figura 14-1 Sarampo. Evolução dos sinais e sintomas.

comunicação é mínima após o segundo dia de erupção. Os sintomas prodromais de tosse severa, metálica; congestão nasal; conjuntivite; fotofobia; e febre surgem 3 a 4 dias antes do exantema e aumentam a gravidade diariamente . O nariz e os olhos vazam continuamente: o sinal clássico do sarampo. Os pontos de Koplik (pontos azul-claros com halo vermelho) surgem na membrana mucosa bucal opostos ao terceiro molar, 24 a 48 horas antes do exantema e permanecem por 2 a 4 dias.

FASE ERUPTIVA. A erupção inicia-se no quarto ou quinto dia na face e atrás das orelhas, mas em 24 a 36 horas ela se espalha para o tronco e extremidades (Fig. 14-2). Ela alcança a intensidade máxima simultaneamente em todas as áreas próximo a 3 dias e desaparece após 5 a 10 dias. A erupção consiste em maculopápulas levemente elevadas, que medem de 0,1 a 1 cm e variam de vermelho-escuro à tonalidade arroxeada. Frequentemente as maculopápulas são confluentes na face e no corpo, uma característica tão própria do sarampo que erupções de aparência similar em outras doenças são denominadas *morbiliformes* (se parecem com o sarampo). A erupção inicial fica esbranquiçada na pressão; a erupção murcha é amarelada com uma fina escama e não clareia. O tratamento de suporte é a única necessidade, a menos que complicações como infecção bacteriana ou encefalite venham a aparecer.

SARAMPO – PROGRESSÃO DA DOENÇA



Pontos de Koplik surgem como pontos vermelhos com "grãos de areia" e centros branco-azulados. Eles podem ocorrer em qualquer local da boca.



Uma erupção maculopapular surge na face e se torna confluente.



A erupção então surge no tronco.

Figura 14-2

CONTROLE DO SARAMPO

Suporte nutricional e prevenção de desidratação com reidratação oral são necessários. Os antibióticos tratam as infecções dos olhos e ouvidos e a pneumonia. A deficiência de vitamina A prejudica a integridade epitelial e a imunidade sistêmica e aumenta a incidência e severidade das infecções durante a infância. A suplementação com vitamina A é eficaz na redução da mortalidade total e das complicações das infecções do sarampo, principalmente em populações com deficiências nutricionais.

TRATAMENTO COM VITAMINA A. A vitamina A, a proteína ligante de retinol (RBP) e a albumina estão significativa e precocemente reduzidas no exantema. O tratamento com vitamina A reduz a morbidade e a mortalidade no sarampo, e todas as crianças com sarampo severo devem receber suplementos de vitamina A, independentemente de se ter alguma deficiência nutricional. Isto pode ajudar a prevenir o dano ocular e a cegueira. As crianças tratadas com vitamina A se recuperam mais rapidamente da pneumonia e diarreia, têm menos tosse e ficam menos dias no hospital. Os pacientes tratados possuem aumento no número de linfócitos totais e no anticorpo IgG para sarampo. O risco de morte ou de uma complicação maior durante a permanência no hospital é a metade do de pacientes não tratados.

As doses a seguir são apropriadas para uma dieta segura de administração de vitamina A no sarampo complicado: idade inferior a 6 meses, 50.000 unidades internacionais; idade entre 6 meses e 2 anos, 100.000 unidades internacionais; idade superior a 2 anos, 200.000 unidades internacionais, administradas via oral na admissão. Outra dose pode ser administrada no dia seguinte.

Imunidade. Pessoas são consideradas imunes se tiverem documentação de imunização adequada com vacina do vírus vivo do sarampo no ou após o primeiro ano de vida, sarampo diagnosticado por médico ou evidência laboratorial de imunidade ao sarampo. É provável que a maioria das pessoas nascidas antes de 1957 seja naturalmente infectada e, em geral, não são consideradas suscetíveis. A pesquisa sorológica de rotina para determinar o sarampo não é recomendada.

Indivíduos expostos à doença. A vacina viva, se administrada em 72 horas após exposição ao sarampo, pode fornecer proteção. É preferível usar a imunoglobulina humana em pessoas com pelo menos 12 meses de idade, se não houver contraindicação.

Uso de imunoglobulina humana. A imunoglobulina humana (Ig) pode ser administrada para prevenir ou modificar o sarampo em uma pessoa suscetível 6 dias após a exposição. A dose recomendada de Ig é de 0,25 mL/kg de peso corporal (dose máxima, 15 mL).

Riscos da revacinação. Não existe risco aumentado pela administração de vacina viva contra o sarampo em pessoas que já estão imunizadas contra o sarampo.

Gravidez. A vacina viva contra o sarampo não deve ser administrada em mulheres grávidas ou que consideram a possibilidade de ficarem grávidas no período de 3 meses após a vacinação. Esta precaução é baseada no risco teórico de infecção fetal.

Doença da mão, pé e boca

A doença da mão, pé e boca (DMPB), que não tem relação com a doença do casco e boca em bovinos, é uma infecção enteroviral infecciosa que ocorre principalmente em crianças, sendo caracterizada por uma erupção vesicular palmoplantar e estomatite erosiva. Ela é mais frequentemente causada pelos vírus coxsackievírus A16 e enterovírus 71 (EV71). As enteroviroses parecem ser espalhadas pela rota fecal-oral e talvez respiratória. Esta doença pode ocorrer como um fenômeno isolado ou na forma epidêmica. Ela é mais comum entre as crianças.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. O período de incubação é de 4 a 6 dias. Podem existir sintomas brandos de febre baixa, dor de garganta e mal-estar por 1 a 2 dias. Vinte por cento dos pacientes desenvolvem linfadenopatia submandibular e/ou cervical.

FASE ERUPTIVA. As lesões orais, presentes em 90% dos casos, em geral são o sinal inicial. Erosões semelhantes a aftas, que variam de umas poucas a 10 ou mais, surgem em qualquer local da cavidade oral e geralmente são pequenas e assintomáticas (Fig. 14-3). As lesões cutâneas, que ocorrem em aproximadamente dois terços dos pacientes, surgem menos de 24 horas após o enantema. Elas iniciam como máculas vermelhas de 3 a 7 mm, que rapidamente se tornam vesículas pálidas, brancas e ovais com uma aréola (Fig. 14-4). Pode haver poucas ou dezenas



Figura 14-3 Vesículas turvas com um halo vermelho são altamente características desta doença.

de lesões inconspícuas. As vesículas ocorrem nas palmas, nas solas (Fig. 14-5), nos aspectos dorsais dos dedos das mãos e dos pés e, ocasionalmente, na face, nas nádegas e nas pernas. Elas curam em aproximadamente 7 dias, normalmente sem crosta ou cicatriz. A suspensão da matriz da unha foi relatada em um pequeno grupo de crianças após a DMPB. A linha de Beau (transversa) e/ou onicomadesia (queda da unha) se seguem à DMPB em 3 a 8 semanas.

CASOS SÉRIOS E FATAIS. A EV71 pode resultar em incapacidade e morte. Edema/hemorragia pulmonar pode matar uma criança em 1 dia. Em 2000, o enterovírus humano 71 (HEV71) causou a maior epidemia de DMPB registrada em Singapura e envolveu principalmente grupos de crianças jovens com mais de 4 anos de idade. Cinco mortes ocorreram e o HEV71 foi isolado de quatro pacientes. As autópsias mostraram encefalite, pneumonite intersticial e miocardite. A DMPB causada pelo HEV71 produziu um número maior de casos de encefalite fatal durante um surto na Malásia, em 1997, e na Tailândia, em 1998. Milhares de pessoas foram infectadas na Tailândia. A maioria dos que morreram era de jovens e esta totalidade faleceu de edema e hemorragia pulmonares. A morte atribuída à infecção pelo HEV71 provavelmente resultou de lesões de tronco cerebral que causam um aumento no tônus simpático. A hiperglicemia é um fator prognóstico importante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Quando as lesões cutâneas estão ausentes, a doença pode ser confundida com estomatite aftosa. As erosões orais da DMPB normalmente são menores e mais uniformes. As vesículas do herpes surgem em grupos e as da catapora e do herpes têm células gigantes multinucleadas em esfregaços feitos da pele úmida exposta, quando a vesícula é removida (esfregaço de Tzanck). As células gigantes não estão presentes nas lesões da DMPB.



Figura 14-4 Doença da mão, pé e boca. Erosões do tipo afta podem surgir em qualquer local na cavidade oral.

TRATAMENTO. O alívio sintomático e o resseguro são tudo o que é necessário.



Figura 14-5 Doença da mão, pé e boca. Uma aglomeração na palma da mão e sola do pé de um menino. As vesículas pálidas, brancas e ovais com uma aréola vermelha são uma característica distinta desta doença.

Febre escarlate

A febre escarlate (escarlatina) é uma doença endêmica e contagiosa produzida pela toxina estreptocócica eritrogênica. A toxina circulante é responsável pela erupção e pelos sintomas sistêmicos. A infecção pode se originar na faringe ou na pele, sendo mais comum em crianças (com idade de 1 a 10 anos) que não têm imunidade à toxina. Um surto de febre escarlate causado pelos estreptococos do grupo A em alimentos contaminados foi relatado na China, em 2006. PMID: 17719644. A febre escarlate foi uma doença temida nos séculos XIX e XX, quando ela era mais virulenta, mas hoje a febre escarlate normalmente é benigna. Cepas virulentas podem surgir no futuro. Novas ondas de febre escarlate estão associadas a um aumento na frequência dos clones de *Streptococcus pyogenes* com genes de alelos variantes, codificando a exotoxina A pirogênica estreptocócica (toxina da febre escarlate). Uma exposição prévia à toxina é necessária para a expressão da doença. A exotoxina A pirogênica estreptocócica causa a doença por aumento na hipersensibilidade de tipo retardada aos produtos estreptocócicos.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO. O período de incubação da febre escarlate (Fig. 14-6) é de 2 a 4 dias.

FASE PRODROMAL E ERUPTIVA. O início súbito de febre e faringite é seguido rapidamente por náuseas, vômitos, dor de cabeça e dor abdominal. Toda a cavidade oral pode estar vermelha, e a língua coberta com uma camada branco-amarelada com as papilas vermelhas protrusas. Linfadenopatia difusa pode surgir antes de a erupção iniciar-se. Os sintomas sistêmicos continuam até que a febre desapareça. A erupção se inicia em torno do pescoço e da face e se espalha em 48 horas para o tronco e extremidades; as palmas das mãos e solas dos pés são poupadas (Fig. 14-7). A face é liberada, exceto pela palidez circum-oral, enquanto todas as outras áreas envolvidas exibem um matiz escarlate vívido com inúmeras pápulas, que dão uma característica de lixa à pele (Fig. 14-8). A erupção é mais limitada e menos dramática em casos mais brandos. Petéquias lineares (sinal de Pastia) são características; elas são encontradas em dobras cutâneas, particularmente na fossa antecubital e área inguinal. A língua perde a cobertura branca para revelar uma superfície vermelha, vitrificada, ferida e com papilas alargadas (Fig. 14-9).

A febre e a erupção reduzem-se e surge a descamação, mais pronunciada do que em quaisquer febres eruptivas. Ela se inicia na face, onde é esparsa e superficial; progride para o tronco, frequentemente com uma aparência circular, perfurada; e finalmente se espalha para as mãos (Fig. 14-10) e pés (Figs. 14-11 e 14-12), onde a epiderme é mais grossa. Clinicamente, as mãos e pés parecem normais durante os estágios iniciais da doença. Grandes camadas de epiderme podem se soltar das mãos e solas, em um padrão semelhante a uma luva, o que expõe uma epiderme nova e macia. O sulco transverso pode ser produzido em todas as unhas (linha de Beau) (Fig. 14-13). O padrão de escamação das palmas das mãos e solas dos pés e o crescimento das unhas são características distintas da febre escarlate úteis na tomada de um diagnóstico retrospectivo, em casos nos quais a erupção é mínima. O aumento no título de antiestreptolisina-O constitui evidência adicional para a infecção recente. A escamação geralmente está completa em quatro semanas, mas pode perdurar por 8 semanas. Taxas de recorrência da febre escarlate tão altas quanto 18% foram relatadas.

TRATAMENTO. Trate com penicilina, cefalosporinas, eritromicina, ofloxacino, rifampina ou os macrolídeos mais novos.



Figura 14-6 Febre escarlate. Evolução dos sinais e sintomas.

FEBRE ESCARLATE



Figura 14-7 Estágio eruptivo precoce no tronco mostra inúmeros pontos de pápulas vermelhas.



Figura 14-8 Erupções totalmente evoluídas. Inúmeras pápulas com textura semelhante à lixa na pele.



Figura 14-9 Porções de cobertura branca permanecem no centro, mas o restante da língua é vermelho com papilas ingurgitadas ("língua de morango").

FEBRE ESCARLATE



Figura 14-10 A escamação das mãos tem início em 7 a 10 dias, após a resolução da erupção. A escamação ocorre nas axilas, na virilha e na ponta dos dedos.



Figura 14-11 Escamação dos pés.



Figura 14-12 Escamação dos pés.



Figura 14-13 Linhas de Beau: sulco transverso em todas as unhas várias semanas após os sinais cutâneos da febre escarlate terem desaparecido.

Rubéola

A rubéola (sarampo alemão, sarampo de 3 dias) é uma infecção viral benigna, contagiosa e exantematosa, caracterizada por sinais e sintomas não específicos, que incluem erupções eritematosas transitórias e algumas vezes pruríticas, linfadenopatia pós-auricular ou suboccipital, artralgia e febre baixa. Clinicamente similares, as doenças exantematosas são causadas por parvovírus, adenovírus e enterovírus. Além disso, 25% a 50% das infecções por rubéola são subclínicas. As consequências mais importantes da rubéola são abortos, natimortos, anomalias fetais e abortos terapêuticos que resultam quando a infecção por rubéola ocorre durante o início da gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre.

SÍNDROME DA RUBÉOLA CONGÊNITA. As mulheres grávidas que têm rubéola no início do primeiro trimestre podem transmitir a doença para o feto, o que pode consequentemente desenvolver um número de defeitos congênitos (síndrome da rubéola congênita).

PERÍODO DE INCUBAÇÃO. O período de incubação da rubéola (Fig. 14-14) é de 18 dias, com uma variação de 14 a 21 dias.

FASE PRODROMAL. Sintomas moderados de mal-estar, dor de cabeça e elevação moderada da temperatura podem preceder à erupção em poucas horas ou 1 dia. As crianças normalmente são assintomáticas. Linfadenopatia, caracteristicamente pós-auricular, suboccipital e cervical podem surgir 4 a 7 dias antes da erupção cutânea e ser máxima no início do exantema. Em 2% dos casos, as petéquias no palato mole ocorrem mais tarde na fase prodromal ou mais cedo na fase eruptiva.

FASE ERUPTIVA. A erupção inicia-se no pescoço ou na face e se espalha em horas para o tronco e as extremidades (Fig. 14-15). As lesões são pontos de 1 cm, máculas ou maculopápulas redondas ou ovais, rosadas ou vermelho-rosadas. A cor é menos vívida do que na febre escarlate e sem a coloração azul ou violácea vista no sarampo. As lesões normalmente são discretas, mas podem estar agrupadas ou coalescerem na face ou no tronco. A erupção cutânea reduz-se em 24 a 48 horas na mesma ordem na qual ela surgiu e pode ser seguida por uma fina escamação.

Entre os adultos infectados com rubéola, frequentemente ocorre poliartralgia ou poliartrite transitória. Estas manifestações são, em particular, comuns entre as mulheres.

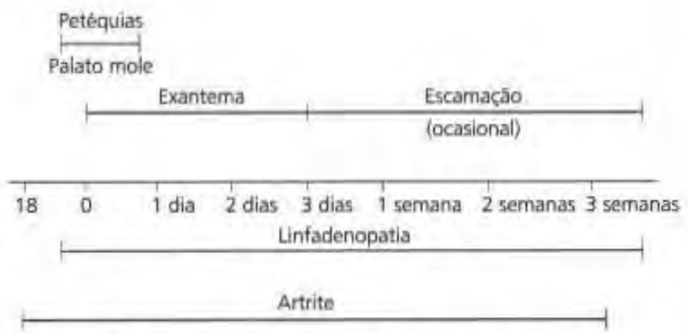


Figura 14-14 Rubéola. Evolução dos sinais e sintomas.

Artrite, que afeta primariamente as articulações falangeais das mulheres, pode ocorrer no período prodromal e perdurar por 2 a 3 semanas após a erupção ter desaparecido. Nenhum tratamento é necessário.

Complicações do sistema nervoso central (p. ex., encefalite) ocorrem a uma razão de 1:6.000 casos e são mais prováveis de afetar adultos. Trombocitopenia ocorre a uma razão de 1:3.000 casos, sendo mais provável de afetar crianças.

Vacina. A vacina para rubéola é o vírus vivo atenuado. Embora esteja disponível como uma preparação única, é recomendado que, na maioria dos casos, a vacina de rubéola seja administrada como parte da vacina de sarampo-caxumba-rubéola (MMR, do inglês *measles-mumps-rubella*). A MMR é recomendada de 12 a 15 meses (não mais cedo) e uma segunda dose quando a criança estiver com 4 a 6 anos de idade (antes do jardim de infância ou 1º ano). A vacinação de rubéola é importante para mulheres não imunes, que possam engravidar, por causa do risco de sérios defeitos congênitos, se elas adquirirem a doença durante a gravidez.



Figura 14-15 Rubéola. A erupção se inicia como máculas na face, que se espalham para o tronco e as extremidades. As máculas podem coalescer no tronco.

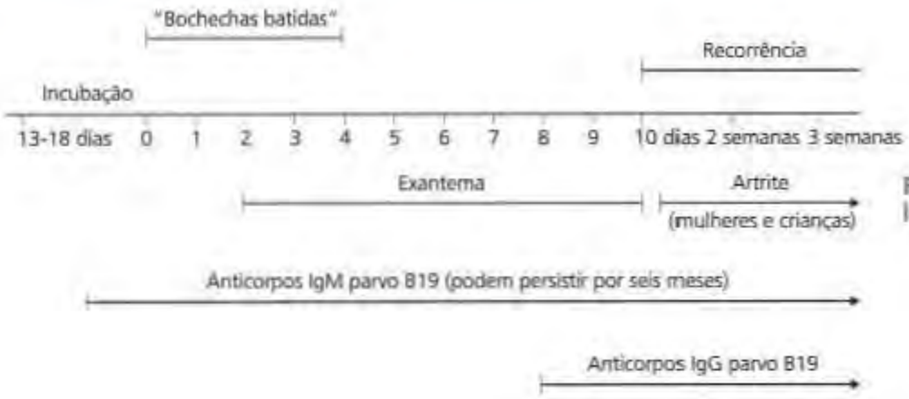


Figura 14-16 Eritema infeccioso. Evolução dos sinais e sintomas.

Eritema infeccioso (infecção por parvovírus B19)

O parvovírus B19 está associado a muitas manifestações da doença, que variam com o estado imunológico e hematológico do paciente. O principal alvo da infecção por B19 é o receptor globosídeo da célula vermelha (antígeno P de grupo sanguíneo) das células progenitoras eritroides da medula óssea. As pessoas que não têm o receptor do vírus (antígeno P do eritrócito) são naturalmente resistentes à infecção com este vírus.

ERITEMA INFECCIOSO. O eritema infeccioso (quinta doença) é causado pelo parvovírus B19. Ele é relativamente comum e moderadamente contagioso e surge esporádica ou epidemicamente. As taxas de ataques de picos ocorrem em crianças entre 5 e 14 anos de idade. A infecção assintomática é comum.

A infecção causa eritema infeccioso em pacientes imunocompetentes. Ela é a causa primária da crise aplástica transitória em pacientes com doenças hemolíticas subjacentes. A infecção persistente em pacientes imunossuprimidos pode se apresentar como aplasia de célula vermelha e anemia crônica. A infecção no útero pode resultar em hidropsia fetal ou anemia congênita. Não existe evidência de reinfecção em indivíduos imunocompetentes.

A soroprevalência é de 2% a 10% em crianças com menos de 5 anos, 40% a 60% em adultos com mais de 20 anos e 85% ou mais naqueles com mais de 70 aos. A média anual da taxa de soroconversão de mulheres em idade fértil é de 1,5%.

Este vírus pode ser transmitido por via respiratória e por transfusão de sangue infectado e produtos do sangue. A transmissão nosocomial foi bem documentada. Indivíduos não são virêmicos ou infecciosos durante o estágio de erupção ou artropatia da doença.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO. O período de incubação do eritema infeccioso (Fig. 14-16) é de 13 a 18 dias. A viremia ocorre após o período de incubação, e o número de reticulócitos cai, o que resulta em uma queda temporária na concentração de hemoglobina de 1 g/dL em uma pessoa normal.

Existe uma doença prodromal não específica, seguida por uma doença eritematosa de três estágios.

SINTOMAS PRODROMAIS. Os sintomas normalmente são moderados ou ausentes. Prurido, febre baixa, mal-estar e dor de garganta precedem a erupção em aproximadamente 10% dos casos. A linfadenopatia está ausente. Indivíduos mais velhos podem se queixar de dor articular.

FASE ERUPTIVA. Existem três estágios distintos que se sobrepõem.

Eritema facial ("bochecha esbofeteada"). Pápulas vermelhas nas bochechas rapidamente coalescem em horas, formando placas vermelho-ardente, levemente edematosas, quentes, parecidas com erisipela, que são simétricas em ambas as bochechas e poupam a dobra nasolabial e a região circum-oral (Fig. 14-17). A aparência de "bochecha esbofeteada" desaparece em 4 dias. A clássica bochecha esbofeteada é muito mais comum em crianças do que em adultos.



Figura 14-17 Eritema infeccioso. Eritema facial "bochechas batidas". A placa vermelha recobre a bochecha e poupa a camada nasolabial e a região circum-oral.

Eritema em padrão de rede. Esta erupção característica única – eritema em padrão de rede de pesca – inicia-se nas extremidades, aproximadamente 2 dias após o início do eritema facial, estende-se para o tronco e para as nádegas e desaparece entre 6 e 14 dias (Fig. 14-18). Às vezes, o exantema se inicia com eritema e não se torna característico até que uma clareira irregular tome lugar. Este segundo estágio da erupção pode variar de um eritema muito fraco a um exantema rosado. O livedo reticular tem um padrão de rede similar, mas não desaparece rapidamente.

Fase recorrente. A erupção pode desaparecer e, então, reaparecer em locais previamente afetados na face e no corpo durante as próximas 2 a 3 semanas. Mudanças de temperatura, transtornos emocionais e luz solar podem estimular a recorrência. A erupção desaparece sem cicatriz ou pigmentação. Pode haver ligeira linfocitose ou eosinofilia.

SÍNDROME DA POLIARTROPATIA E PRURIDO

Adultos. Mulheres expostas ao parvovírus durante os surtos podem desenvolver coceiras e artralgias ou artrite. Os homens não são afetados. As coceiras variam de moderadas a intensas e são localizadas ou generalizadas. Na maioria dos casos, uma erupção macular não específica ocorre sem o surgimento do padrão típico de rede antes da artrite.

As mulheres desenvolvem poliartrite moderadamente severa e simétrica que pode evoluir para uma forma que, frequentemente, não é distinguível da artrite reumatoide. A maioria tem envolvimento dos joelhos e outras articulações, assim como artrite migratória.

Os pacientes B19 se apresentam com o início súbito da poliartrite simétrica periférica de severidade moderada. A infecção por B19 mimetiza a artrite reumatoide em estágio agudo, e o fator reumatoide pode ser positivo.

As articulações podem estar doloridas, acompanhadas de inchaço e rigidez. Os sintomas continuam por 1 a 3 semanas. Em algumas mulheres, a artropatia ou a artrite podem persistir ou recorrer por meses ou anos.

Existem similaridades próximas entre a infecção por B19 e o lúpus eritematoso sistêmico: ambos podem se apresentar com erupção malar, febre, artropatia, mialgia, citopenia, hipocomplementemia e anticorpos anti-DNA e antinuclear (ANAs).

O diagnóstico diferencial inclui artrite reumatoide aguda, artrite soronegativa, doença de Lyme e lúpus. A infecção por parvovírus deve ser considerada, quando uma mulher adulta tem poliartropatia aguda associada a prurido, especialmente se ela foi exposta a crianças com eritema infeccioso.

A demonstração das imunoglobulinas (IgM) de antiparvovírus B19 e IgG antiparvovírus B19 é o achado diagnóstico mais importante. Medidas de IgM têm de ser feitas nos primeiros meses, visto que ele desaparece mais tarde. Agentes imunossupressores usados para tratar a artrite reumatoide podem prolongar a persistência do vírus e da doença na artrite/artropatia induzidos pelo parvovírus B19.

A infecção por B19 não está associada à destruição articular vista na artrite reumatoide. Os sintomas prolongados não se correlacionam com estudos sorológicos, tais como duração da resposta da imunoglobulina M (IgM) B19, ou viremia persistente.

Os sintomas, em adultos, semelhantes à gripe e a artropatias, iniciam-se coincidentemente com a produção de anticorpo IgG entre 18 e 24 dias após a exposição e, provavelmente, são mediados por imunocomplexos.

Crianças. Meninas e meninos podem desenvolver sintomas articulares. A maioria dos casos tem artrite aguda de breve duração; poucas possuem artralgias. Dois padrões são vistos: poliarticular, que afeta mais do que cinco articulações; e pauciarticular, que afeta quatro ou menos articulações. As grandes articulações são afetadas com mais frequência do que as pequenas articulações. O joelho é a articulação mais comumente afetada (82%). Os achados laboratoriais são normais. A duração dos sintomas articulares normalmente é menor do que quatro meses, mas alguns têm artrite persistente por 2 a 13 meses, o que preenche o critério para o diagnóstico da artrite reumatoide juvenil.

INFECÇÃO NA MULHER GRÁVIDA (INFECÇÃO INTRAUTERINA E ABORTO ESPONTÂNEO). Em mulheres grávidas, a infecção, algumas vezes, pode levar à infecção fetal (Quadro 14-1). A infecção fetal algumas vezes causa anemia severa, falência cardíaca congestiva, edema generalizado (hidropsia



Uma erupção macular surge nas extremidades extensoras. A erupção desaparece em um padrão semelhante à renda

Figura 14-18 Eritema infeccioso.

Quadro 14-1 **Fatos e Recomendações para as Mulheres Grávidas Expostas ao Parvovírus B19**

Riscos de infecção materna durante uma epidemia: 30% a 65%

As mulheres infectadas podem ser assintomáticas

Enfermeiras e professoras: alta taxa de infecção se expostas

- Pessoas com a quinta doença são contagiosas antes de elas desenvolverem a erupção; portanto, a exposição no início de um surto não pode ser evitada
- Mulheres grávidas devem permanecer em casa até 2 a 3 semanas após o último caso identificado

Testes laboratoriais

- Testes IgM para mulheres sintomáticas expostas
- Ultrassonografia fetal para casos confirmados ou suspeitos
- Teste da reação da polimerase em cadeia de fluído amniótico e soro fetal – um método sensível e rápido para o diagnóstico de infecção intrauterina
- Monitorar os níveis de alfa-fetoproteína* em mulheres expostas e infectadas
- Ultrassonografia quando os níveis de alfa-fetoproteína estão aumentados
- Ultrassom anormal: amostras de sangue fetal como guia para possível transfusão fetal
- Efeitos teratogênicos não demonstrados
- Aborto terapêutico não indicado

Adaptado de Levy M, Stanley ER: *Can Med Assoc J* 143:849, 1990. PMID: 2171743

*Alfa-fetoproteína sérica materna é um marcador para crise de aplasia fetal durante infecção humana intrauterina por parvovírus.

fetal) e morte. Muitos fetos morrem porque esta infecção não é visivelmente hidrópica.

Os parvovírus B19 provavelmente causam entre 10% a 15% de todos os casos de hidropsia não imune. Se o feto sobreviver à hidropsia fetal causada pelo B19, normalmente não irá ocorrer sequela a longo prazo.

O feto tem uma alta taxa de produção de célula vermelha; seu sistema imune imaturo pode não ser capaz de montar uma resposta imune adequada. O parvovírus tem sido implicado como uma causa de aborto espontâneo (por anemia fetal severa e hidropsia fetal).

A infecção materna na primeira metade da gravidez está associada a 10% de excesso de perda fetal e hidropsia fetal em 3% dos casos (dos quais até 60% se resolvem espontaneamente ou com controle adequado). As anormalidades congênitas associadas ao B19 não foram relatadas entre várias centenas de crianças nascidas de mães infectadas pelo B19. O risco total de resultado adverso sério em virtude da exposição ocupacional a uma infecção por parvovírus B19 durante a gravidez é baixo (excesso de perda precoce do feto em 2 a 6 de 1.000 gravidezes e morte fetal por hidropsia em 2 a 5 de 10.000 gravidezes). Não é recomendado que mulheres grávidas suscetíveis sejam rotineiramente excluídas do trabalho com crianças durante as epidemias.

A reação de cadeia da polimerase é um método sensível e rápido para o diagnóstico de infecção intrauterina.

ANEMIA. O vírus tem a propensão de infectar e lisar as células precursoras eritroides e de interromper a produção normal de célula vermelha. Em uma pessoa com hematopoiese normal, a infecção por B19 produz uma aplasia autolimitada de células vermelhas clinicamente inaparente. Em pacientes que têm taxas aumentadas de destruição ou perda de células vermelhas e que dependem de aumento compensatório na produção das células vermelhas para manter os índices de células vermelhas estáveis, a infecção por B19 pode levar a uma crise aplástica transitória. Os pacientes sob risco de crise aplástica transitória incluem aqueles com hemoglobinopatias (doença falciforme, talassemia, esferocitose hereditária e deficiência de piruvato quinase) e aqueles com anemias associadas à perda sanguínea aguda ou crônica. A infecção por B19 é responsável pela maioria, se não todas, das crises aplásticas na doença falciforme, mas pelo menos 20% das infecções não resultam em aplasia. Até 30% dos profissionais da área de saúde podem ser infectados quando expostos a pacientes falciformes infectados. Em pessoas imunodeficientes e com AIDS, a B19 pode persistir e causa aplasia crônica da célula vermelha, o que resulta em anemia crônica. Alguns desses pacientes podem ser curados com terapia com imunoglobulina.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL. A maioria das infecções agudas por B19 é diagnosticada no laboratório por detecção sorológica de anticorpos da classe IgG e IgM com imunoensaios enzimáticos. Os anticorpos IgM são os indicadores mais sensíveis da infecção aguda por B19 em pessoas imunologicamente normais. A medida de IgM é útil para o diagnóstico de infecção recente por parvovírus. Os anticorpos IgG e IgM podem estar presentes no ou logo após o início da doença e alcançam pico de título no período de 30 dias. Em virtude de o anticorpo IgG poder persistir por anos, o diagnóstico da infecção aguda é feito pela detecção dos anticorpos IgM. A prevalência dos anticorpos do parvovírus B19 aumenta com a idade. A prevalência específica da idade dos anticorpos para parvovírus é de 2% a 9% das crianças abaixo de 5 anos, 15% a 35% nas crianças de 5 a 18 anos de idade e 30% a 60% em adultos (19 anos ou acima). A IgM é detectável durante os 3 meses após a exposição. O parvovírus B19 pode ser detectado no sangue, líquido amniótico e fluido sinovial através da reação da cadeia de polimerase (PCR).

CONTROLE. Os pais só precisam estar seguros de que esta erupção anormal irá desaparecer e não necessita de tratamento. A maioria dos departamentos de saúde não recomenda a exclusão das crianças das escolas com a quinta doença. Muitas infecções são inaparentes e a exposição pode ocorrer tanto na comunidade quanto na escola.

Avalie o estado imune das mulheres grávidas expostas. Os riscos são nulos se as mulheres forem IgG positivas. Se ela não for imune (embora o risco de o feto ser afetado seja baixo), a vigilância fetal por repetidos exames de ultrassonografia e a reavaliação do estado imune são recomendadas.

Em virtude de a principal resposta imune parecer ser humoral, os pacientes com infecção crônica foram tratados com imunoglobulina. Esses pacientes frequentemente respondem com uma redução acentuada no nível de viremia B19 e com reticulocitose, seguido da resolução da anemia no prazo de poucas semanas. Os pacientes com infecção persistente devem ser monitorados para evidência de recaída através da observação das contagens de reticulócitos e por ensaios de viremia B19 quando indicado.

Roséola infantil (infecção por herpesvírus humano 6 e 7)

A roséola infantil (exantema súbito, "erupção súbita", sexta doença, erupção rosa em crianças, febre dos 3 dias) é causada primariamente pelo herpesvírus humano 6 (HHV-6), que é epidemiológica e biologicamente similar ao citomegalovírus. Assim como outras herpesviroses, o HHV-6 mostra irradiamento intermitente ou crônico na população normal, tornando a infecção anormalmente precoce em crianças (a soroconversão no primeiro ano de vida é de até 80% de todas as crianças) compreensível. O vírus permanece latente em monócitos e macrófagos e, provavelmente, nas glândulas salivares. O vírus pode infectar crianças através da saliva, principalmente entre mãe e filho. Uma síndrome severa, infecciosa, como mononucleose em adultos, pode ser causada por uma infecção primária com HHV-6. O HHV-6 também foi envolvido na pneumonite idiopática em hospedeiro imunocomprometido.

A maioria dos casos é assintomática ou se apresenta com febre de origem desconhecida e ocorre sem erupção. A doença é esporádica e a maioria dos casos ocorre entre as idades de 6 meses e 4 anos. A infecção primária por HHV-7 ocorre mais tarde na infância (aproximadamente aos 3 anos de idade) e também causa exantema súbito, embora menos frequente do que a HHV-6. O anticorpo para HHV-6 está presente em 90% a 100% da população com mais de 2 anos idade. O desenvolvimento de febre alta, como é visto na roséola, é preocupante, mas o início da erupção característica é tranquilizador.

Um estudo mostrou que o HHV-6 foi responsável por 10% das visitas hospitalares para doença aguda em crianças com menos de 25 meses de idade e 33% das convulsões febris que ocorreram em crianças menores de 2 anos.

Em crianças, o HHV-6 é a principal causa de visitas ao departamento de emergência, de convulsões febris e de hospitalizações.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO. O período de incubação da roséola infantil (Fig. 14-19) é de 12 dias, com uma variação de 5 a 15 dias.

SINTOMAS PRODROMAIS. Existe um início súbito de febre alta de 39,4° para 41°C, com pouco ou nenhum sintoma. A maioria das crianças parece inapropriadamente bem para o grau de elevação na temperatura, mas elas podem experimentar leve anorexia ou um ou dois episódios de vômitos, nariz escorrendo, tosse e hepatomegalia. Convulsões (porém, mais frequentemente irritabilidade cerebral geral) podem ocorrer antes da fase eruptiva. A maioria se recupera sem sequelas. Casos de encefalite/encefalopatia com eletroencefalogramas e tomografias computadorizadas cerebrais anormais foram relatados; epilepsia se desenvolveu em um caso, e em outro caso o paciente morreu. O DNA do HHV-6 foi detectado no líquido cerebroespinal (LCE); isto sugere que o HHV-6 pode invadir o cérebro durante a fase aguda. A infecção por HHV-6 deve ser suspeitada em crianças com convulsões febris, mesmo aquelas sem exantemas. Linfadenopatia suave a moderada, normalmente nas regiões occipitais, manifesta-se no início do período febril e persiste até depois que a erupção tenha cedido.

FASE ERUPTIVA. A erupção se inicia no momento em que a febre retrocede. O termo exantema súbito indica a "surpresa" súbita do surgimento da erupção após a queda na febre. Inúmeras máculas, cor de rosa pálido, em forma de amêndoas, surgem no tronco e pescoço, tornam-se confluentes e, então, desaparecem gradualmente no período de poucas horas a 2 dias, sem cicatriz ou pigmentação (Figs. 14-20 e 14-21). O exantema pode se assemelhar à rubéola ou ao sarampo, mas o padrão de desenvolvimento, distribuição e sintomas associados destas outras doenças exantematosas é diferente.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL. A leucocitose se desenvolve no início da febre, mas a leucopenia com granulocitopenia e relativa linfocitose surge à medida que a temperatura se eleva e persiste até que a erupção se reduza. A soroconversão durante a fase de convalescência pode ser detectada com imunofluorescência ou imunoensaios enzimáticos. O HHV-6 pode ser detectado por PCR rápido.

TRATAMENTO. Controle a temperatura com aspirina e forneça segurança. O HHV-6 é inibido por vários fármacos antivirais no laboratório, incluindo ganciclovir e foscarnete. O tratamento pode ser considerado para pacientes com séria doença associada ao HHV-6 e confirmada com testes virológicos.

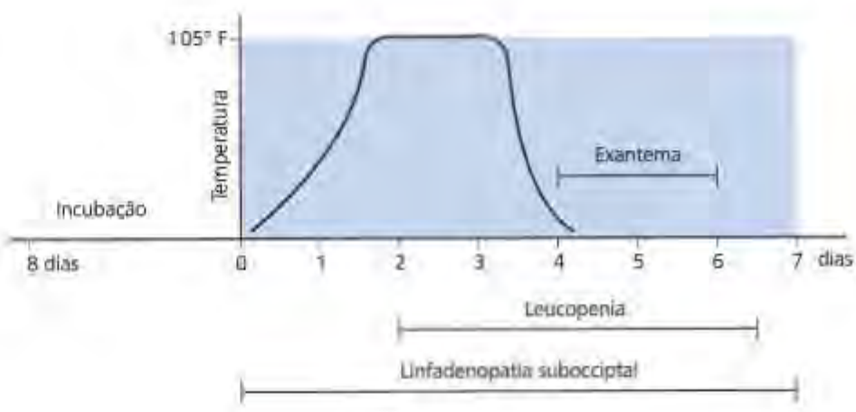


Figura 14-19 Roséola infantil. Evolução dos sinais e sintomas.

ROSÉOLA



Figura 14-20 Inúmeras máculas rosa-claro, em forma de amêndoa.



Figura 14-21 Máculas rosa-claro podem primeiramente surgir no pescoço.

Enteroviroses: exantemas por ecovírus e coxsackievírus

As doenças previamente descritas mostram um quadro previsível de sinais e sintomas característicos. Roséola e eritema infeccioso são relativamente comuns. Muitos médicos nunca viram casos de sarampo, sarampo germânico ou febre escarlate. As erupções exantematosas mais comuns são causadas pelas enteroviroses por ecovírus e coxsackievírus. Um grande número desses vírus pode se iniciar com uma erupção de pele. Algumas dessas erupções são características do tipo vírus, mas na maioria dos casos devem ser satisfeitas com o diagnóstico de "erupção viral". Em muitos deles, as erupções por fármacos não podem ser distinguidas dos exantemas não específicos dessas enteroviroses.

SINTOMAS SISTÊMICOS. Muitos são possíveis, tais como febre, náuseas, vômitos e diarreia, junto com sintomas virais típicos de fotofobia, linfadenopatia, dor de garganta e possivelmente encefalite.

EXANTEMA. A erupção pode surgir a qualquer momento durante o curso da doença e ela normalmente é generalizada. As lesões são maculopápulas eritematosas com áreas de confluência, mas podem ser urticariais, vesiculares ou, algumas vezes, petequiais (Figs. 14-22 a 14-26). Palmas das mãos e solas dos pés podem ser envolvidas. As erupções são mais comuns em crianças do que em adultos. Na maioria dos casos, a erupção desaparece sem pigmentação ou cicatriz.

TRATAMENTO. O tratamento consiste no alívio dos sintomas.

Figura 14-22 Exantema viral. Erupção maculopapular eritematosa simétrica.



EXANTEMA VIRAL



Figura 14-23 Exantemas virais podem estar presentes com uma variedade de padrões nas palmas. Pápulas, vesículas ou eritema difuso são observados.



Figura 14-24 Eritema viral com um padrão maculopapular e vesicular na palma.



Figura 14-25 Exantemas virais podem ter vários padrões. Uma erupção esbranquiçada difusa maculopapular é um padrão comum. Lesões vesiculares, urticariais e petequiais podem predominar.



Figura 14-26 Exantema viral com padrão urticarial papular na face.

Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki (DK), ou síndrome do linfonodo mucocutâneo, foi primeiramente descrita no Japão, em 1967, mas agora é relatada nas formas endêmica e epidêmica por todo o mundo (Fig. 14-27). A idade dos pacientes varia de 7 semanas a 12 anos (média, 2,6 anos); raros casos em adultos foram relatados. A doença de Kawasaki é uma vasculite multissistêmica aguda de etiologia desconhecida, que está associada a uma ativação acentuada das células T e monócitos/macrófagos. Um agente infeccioso é fortemente sugerido pela sua ocorrência, principalmente em crianças jovens (que aparentemente não têm imunidade), e pela existência de surtos. As recorrências são raras. As principais causas da morbidade de curto e longo prazos são as manifestações cardiovasculares. As características histopatológicas da vasculite que envolvem arteríolas, capilares e vênulas aparecem na fase mais inicial da doença.

TRÊS FASES CLÍNICAS

Aguda. A fase febril aguda dura entre 7 e 14 dias e termina com a resolução da febre. Existem infecção conjuntival, mudanças na boca e nos lábios, inchaço e eritema das mãos e dos pés, erupção e linfadenopatia cervical.

Subaguda. A fase subaguda cobre o período desde o fim da febre até aproximadamente o 25º dia. Os sintomas incluem escamação dos dedos das mãos e dos pés, artrite, artralgia e trombocitose.

Convalescente. A fase de convalescência se inicia quando os sinais clínicos desaparecem e continuam até que a taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE) se torne normal, em geral, 6 a 8 semanas após o início da doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Não existe um achado clínico único ou teste laboratorial que seja diagnóstico, mas o diagnóstico deve ser considerado em crianças com erupção e febre de origem desconhecida. A definição dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) é mostrada na Tabela 14-3. A evolução dos sinais e sintomas é mostrada na Figura 14-28. As crianças têm febre alta por 1 a 2 semanas, erupção e edema das extremidades, que é doloroso e interfere no caminhar e é extremamente irritante.

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

Febre. A febre, sem calafrios ou suores, é uma característica constante (faixa, 5 a 30 dias; média de 8 dias e meio) em pacientes não tratados. Ela se inicia abruptamente, picos de 38,8ºC a 40ºC (normalmente 39ºC), e não responde a antibióticos ou antipiréticos. A DK deve estar no diagnóstico diferencial de febre prolongada em crianças; ocasionalmente, a febre prolongada é a única manifestação da DK. Em pacientes tratados com aspirina a 80 a 100 mg/kg/dia e uma única dose de 2 g/kg de gamaglobulina intravenosa (IVGG), a febre normalmente cede em 1 ou 2 dias.

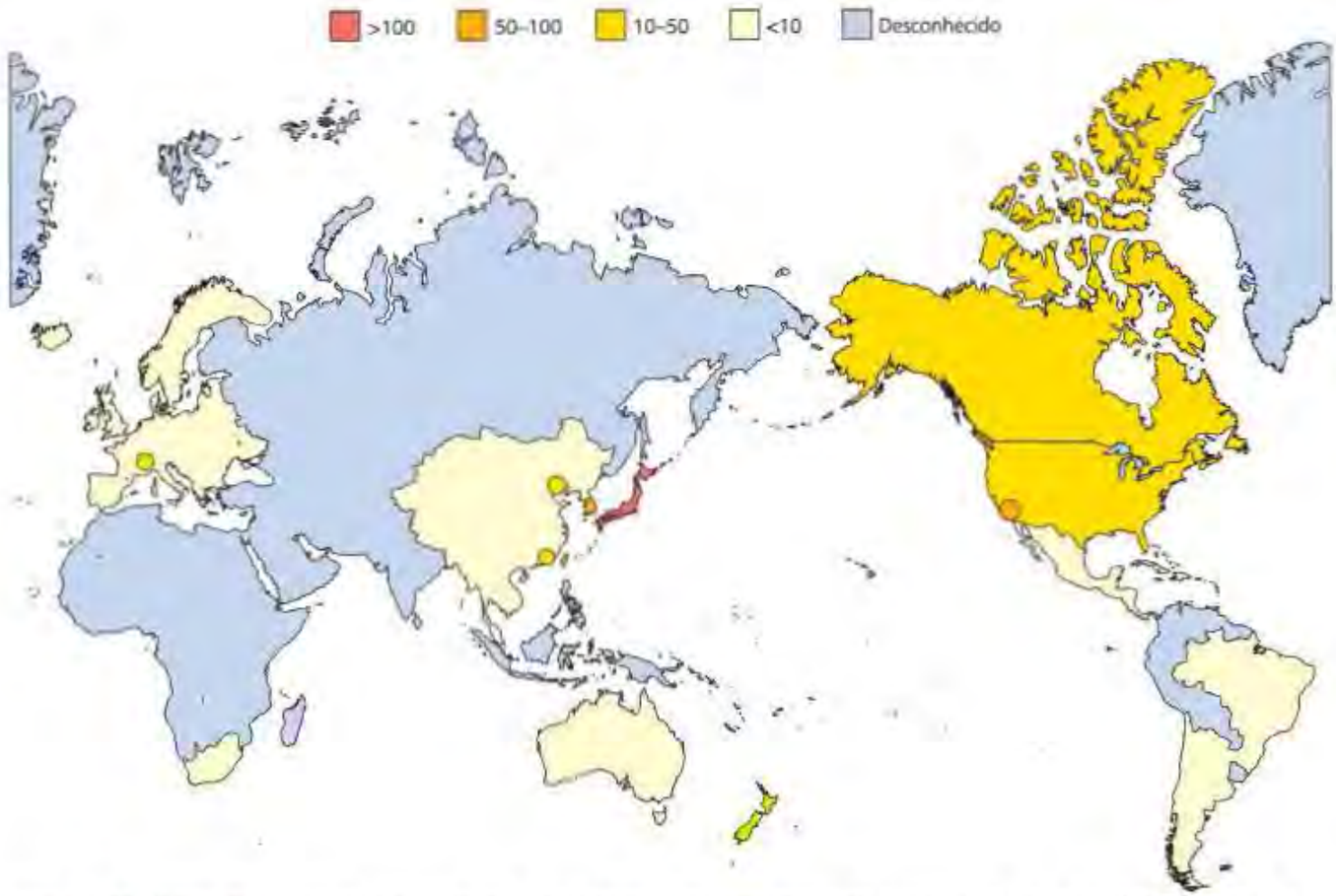


Figura 14-27 Casos de doença de Kawasaki por 100.000 crianças com menos de 5 anos. (De *Lancet* 364(9433): 533-544, 2004. PMID: 15302199)

Tabela 14-3 Características Clínicas e Laboratoriais da Doença de Kawasaki

Definição de casos epidemiológicos (critério clínico clássico) – CDC*

Febre persiste por pelo menos 5 dias + presença de pelo menos quatro dos seguintes:

1. Injeção conjuntival bulbar, bilateral, sem exsudato
2. Mudanças nos lábios e cavidade oral: eritema, rachaduras nos lábios, língua de morango, injeção difusa das mucosas oral e faríngeal
3. Mudanças nas extremidades: Aguda: eritema das palmas das mãos e solas dos pés; edema de mãos e pés
4. Exantema polimorfo
5. Linfadenopatia cervical (> 1,5 cm de diâmetro), normalmente unilateral

Na presença de quatro critérios principais, o diagnóstico da doença de Kawasaki pode ser feito. Médicos experientes que trataram muitos doentes com a doença de Kawasaki podem estabelecer um diagnóstico antes de 4 dias.

Outros achados clínicos e laboratoriais

Achados cardiovasculares

- Falência cardíaca congestiva, miocardite, pericardite, regurgitação valvular
- Anormalidades na artéria coronária
- Aneurismas de tamanho médio em artérias não coronárias
- Fenômeno de Raynaud
- Gangrena periférica

Sistema musculoesquelético

- Artrite, artralgia

Trato gastrointestinal

- Diarreias, vômitos, dor abdominal
- Disfunção hepática
- Hidropsia de vesícula biliar

Sistema nervoso central

- Irritabilidade extrema
- Meningite asséptica
- Perda auditiva sensorineural

Sistema genitourinário

- Uretrite/meatite

Outros achados

- Eritema, endurecimento no local de inóculo do bacilo Calmette-Guérin (BCG)
- Uveíte anterior (moderada)
- Erupção descamante na virilha

Achados laboratoriais na doença de Kawasaki

- Leucocitose com neutrofilia e formas imaturas
- ESR elevado
- CRP elevado
- Anemia
- Lipídios plasmáticos anormais
- hipoalbuminemia
- Hiponatremia
- Trombocitose após 1 semana
- Piúria estéril
- Transaminases séricas elevadas
- γ-glutamil transpeptidase sérica elevada
- Pleocitose do fluido cerebroespinal
- Leucocitose no fluido sinovial
- Algumas crianças apresentam trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada

Exclusão de outras doenças com achados familiares

Diagnóstico diferencial da doença de Kawasaki: doenças e desordens com achados clínicos similares

- Infecções virais (p. ex., sarampo, adenovírus, enterovírus, vírus de Epstein-Barr)
- Febre escarlate
- Síndrome da pele escaldada estafilocócica
- Síndrome do choque tóxico
- Linfadenite cervical bacteriana
- Reações de hipersensibilidade por fármacos
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Artrite reumatoide juvenil
- Febre maculosa das Montanhas Rochosas
- Leptospirose
- Reação de hipersensibilidade ao mercúrio (acrodinia)

*Pacientes com febre por pelo menos 5 dias e < 4 critérios principais podem ser diagnosticados com doença de Kawasaki, quando anormalidades na artéria coronária são detectadas por exames ecocardiográficos bidimensionais (2DE) ou angiografia.

Adaptado de *Pediatrics* 114(6):1708-1733, 2004. PMID: 15574639

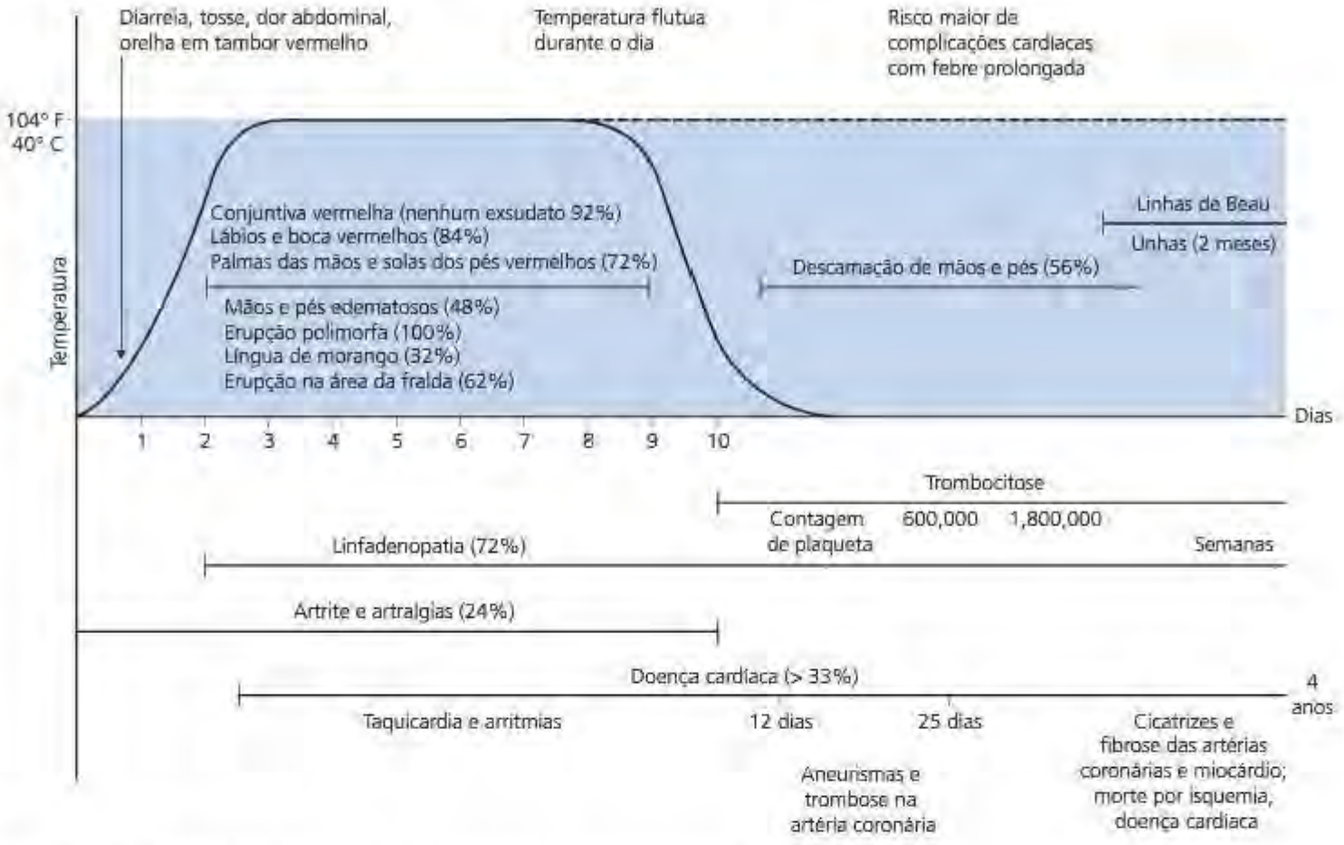


Figura 14-28 Doença de Kawasaki – distribuição, sinais e sintomas e incidência.

Injeção conjuntival. A congestão autolimitada e bilateral da conjuntiva bulbar e, algumas vezes, palpebral é uma característica quase sempre constante. Tipicamente, a inflamação poupa a área da conjuntiva em torno do limbo. A uveíte ocorre em 70% dos casos. Não existe ferida ou ulceração, como ocorre na síndrome de Stevens-Johnson.

Mudanças na membrana da mucosa oral. Os lábios e a faringe oral tornam-se vermelhos 1 a 3 dias após o início da febre. Os lábios se tornam secos, fissurados, rachados e com crostas (Figs. 14-29, *A-B*). Uma infecção secundária dos lábios pode ocorrer. Papilas hipertróficas da língua resultam em uma "língua de morango", tipicamente vista na febre escarlate. As tosses ocorrem em 25% dos pacientes.

Mudanças nas extremidades. No período de 3 dias após o início da febre, as palmas das mãos e solas dos pés se tornam vermelhas e as mãos e os pés edematosos (Figs. 14-29, *C-D*). O edema é não pontual. A sensibilidade pode ser severa o suficiente para limitar o andar e o uso das mãos. O edema perdura por aproximadamente 1 semana. A escamação das mãos e pés ocorre 10 a 14 dias após o início da febre (Fig. 14-29, D), sendo similar àquela vista na febre escarlate. A escamação generalizada da pele é incomum. A pele descasca em folhas, que se inicia em torno das unhas e ponta dos dedos e progride para as mãos e os pés. A pele de crianças com fraldas descama na área com inflamação nas margens da erupção, no lábio e no escroto. Cerca de 1 a 2 meses após o início da DK, podem se desenvolver (linhas de Beau) sulcos transversais ao longo das unhas.

Erupção. Uma erupção ocorre logo após o início da febre. Vários sintomas foram descritos. As formas mais comuns são urticária e uma erupção maculopapular difusa e vermelho-forte (Fig. 14-30, *A*). Com menos frequência a erupção se assemelha ao eritema multiforme, à febre escarlate ou ao eritema marginal visto na febre reumática. A dermatite na área da fralda é comum. A erupção perineal normalmente ocorre na primeira semana após o início dos sintomas. Máculas e pápulas vermelhas tornam-se confluentes (Fig. 14-30, *B*). A escamação ocorre no período de 5 a 7 dias. A escamação perineal ocorre 2 a 6 dias antes da escamação das pontas dos dedos das mãos e pés (Fig. 14-30, *C*). Vesiculopústulas podem se desenvolver sobre os cotovelos e joelhos.

Linfadenopatia cervical. Uma linfadenopatia firme, não macia e não supurativa, frequentemente é limitada a um único nódulo e ocorre em somente 50% a 75% dos pacientes. As crianças com adenite cervical aguda não responsiva à antibioticoterapia podem ter DK.

DOENÇA DE KAWASAKI





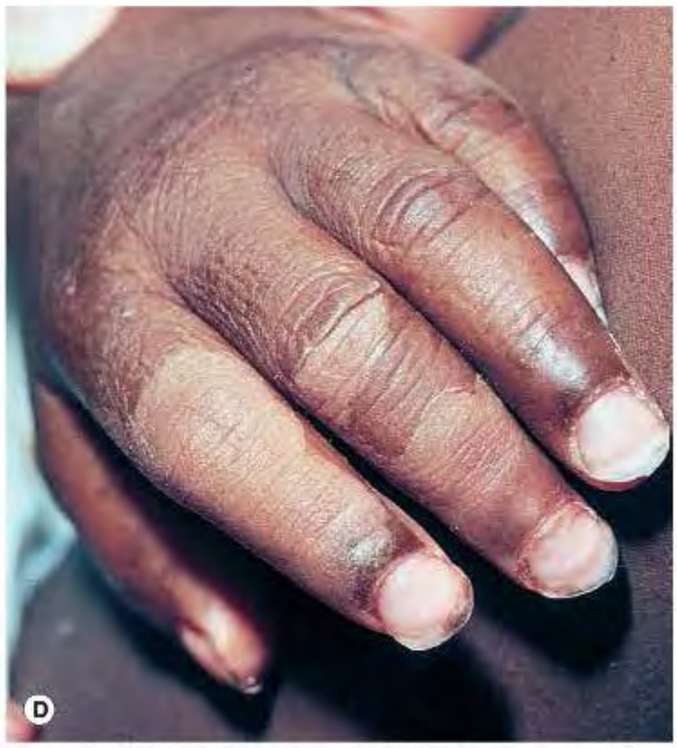


Figura 14-29 **A-B,** Injeção conjuntival não purulenta e lábios vermelho-cereja com fissuras e crostas são sinais precoces da doença. (Cortesia de Anne W. Lucky, M.D.)
C-D, As mãos tornam-se vermelhas e inchadas; elas escamam em aproximadamente 2 semanas, após o início da febre. (Cortesia de Nancy B. Esterly, M.D.)

OUTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Sintomas abdominais. A distensão aguda da vesícula biliar (hidropsia) é comum e se apresenta com uma massa no quadrante superior direito, icterícia e dor ou guarda na primeira e segunda semanas de doença; o ultrassom é útil. A distensão se resolve em poucos dias, sem cirurgia.

Uretrite. A inflamação da mucosa da uretra causa piúria estéril e é vista em mais de 75% dos pacientes.

Artrite e artralgias. Uma artrite poliarticular ou artralgia dos pés e das mãos frequentemente se desenvolve nos primeiros 10 dias. Este processo pode evoluir para uma artrite pauciarticular que envolve as articulações maiores, tais como joelhos e quadril. A artrite de início precoce está associada a contagens de células brancas no fluido sinovial (CBS) de 100.000 a 300.000/μL com uma predominância de polimorfonucleares (PMN); a artrite de início tardio tem uma contagem de CBS mais baixa e de aproximadamente 50.000/μL com 50% de células mononucleares.

Meningite asséptica. Aproximadamente 25% dos pacientes têm irritabilidade ou letargia severa e pescoço rígido. A punção lombar revela 25 a 100 CBS/μL, predominantemente linfócitos e glicose normal e níveis de proteínas normais ou moderadamente elevados.

ENVOLVIMENTO CARDÍACO E DE OUTROS ÓRGÃOS.

A doença de Kawasaki é a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças nos Estados Unidos. As manifestações cardiovasculares são as causas principais de morbidade e mortalidade. Os aneurismas de artéria coronária ocorrem como sequela da vasculite em 20% a 25% das crianças não tratadas. A ecocardiografia é um método confiável de se detectar aneurismas da artéria

DOENÇA DE KAWASAKI



Exantema macular difuso, esbranquiçado e eritematoso. A erupção frequentemente é concentrada na área perineal.



Máculas e pápulas vermelhas surgem na área perineal 3 a 4 dias após o início da doença. A erupção torna-se confluente e escama no prazo de 5 a 7 dias. A escamação das pontas dos dedos das mãos e pés ocorre depois de 2 a 6 dias.



A pele da criança com inflamação na área da fralda escama na margem da erupção. (Cortesia de Anne W. Lucky, MD.)

Figura 14-30

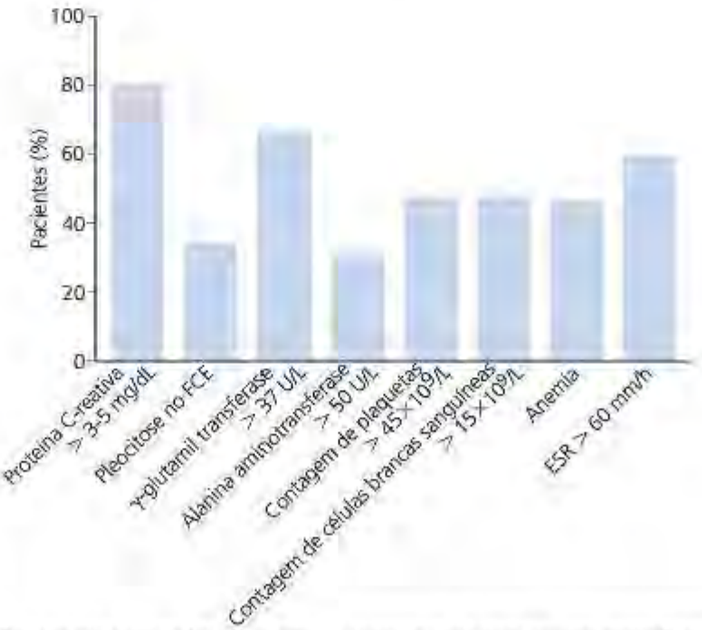
coronária nos estágios agudos e subagudos da doença. Os pacientes sem aneurisma arterial detectado por ecocardiografia durante as fases aguda e subaguda são clinicamente assintomáticos pelo menos 10 anos mais tarde. Cerca de 20% dos pacientes que desenvolvem aneurismas da artéria coronária durante a doença aguda irão desenvolver estenose da artéria coronária e podem subsequentemente necessitar de tratamento. Entre os prognósticos de aneurismas da artéria coronária, incluem-se febre persistente após terapia com IVIG, baixa concentração de hemoglobina, baixa concentração de albumina, alta contagem de células brancas sanguíneas, alta contagem de banda, concentrações altas de proteína C-reativa, sexo masculino e idade abaixo de 1 ano. Portanto, a evidência laboratorial de inflamação aumentada, combinada com sexo masculino, idade abaixo de 6 meses ou acima de 8 anos e resposta incompleta à terapia com IVIG criam um perfil de paciente de alto risco com doença de Kawasaki.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL. A falta de um teste diagnóstico específico é um problema. Os médicos usam os marcadores laboratoriais de inflamação (p. ex., altos níveis de contagem de célula branca sanguínea, proteína C-reativa e taxa de sedimentação de eritrócito) para suportar o diagnóstico da doença de Kawasaki em pacientes com síndromes de erupção/febre (Fig. 14-31). A fase aguda é caracterizada por inflamação acentuada e ativação imune. Leucocitose (20.000 a 30.000/μL), com um deslocamento para a esquerda (80%), trombocitose, anemia e ativação de célula T e monócito-macrófago ocorrem. Os reagentes da fase aguda, tais como ESR (90%), proteína C-reativa e antitripsina alfa$_1$ do soro, estão elevados com o início da febre e persistem por até 10 semanas após o início da doença. Outros achados incluem elevações moderadas da transaminase, urinálise anormal que consiste em piúria estéril (68%) e pleocitose LCE (25%). A trombocitose é um sinal distinto da doença. A contagem de plaquetas começa a aumentar no décimo dia da doença, atinge um pico em 600.000 a 1,6 milhão/mm^3 e retorna ao normal no trigésimo dia da doença. A ecocardiografia é obtida tão cedo quanto possível, quando o diagnóstico é suspeito.

TRATAMENTO

IGIV Uma dose única de 2 g/kg de IGIV infundida por 10 a 12 horas é a terapia-padrão. Esta terapia deve ser instituída nos primeiros 10 dias da doença e, se possível, nos 7 primeiros dias. O tratamento da doença de Kawasaki, antes de 5 dias de doença, parece não ser capaz de prevenir as sequelas cardíacas do que o tratamento nos dias 5 a 7, mas ele pode estar associado a uma necessidade aumentada de retratamento com IGIV. A IGIV também deve ser administrada em crianças que se apresentam, após o décimo dia da doença (isto é, crianças nas quais o diagnóstico foi feito de forma errada anteriormente), com febre persistente sem outra explicação ou aneurismas e inflamação sistêmica em curso, como manifestada pela elevação na ESR ou proteína C-reativa (PCR).

Aspirina. A aspirina é usada para reduzir a inflamação e inibir a agregação plaquetária, mas não tem efeito no desenvolvimento dos aneurismas da artéria coronária. Altas doses de aspirina (80 a 100 mg/kg diariamente, divididas em quatro doses) são usadas no estágio inflamatório agudo da doença. Uma vez que o paciente esteja febril por 3 a 7 dias, a dose de aspirina é reduzida para uma única dose diária de 3 a 5 mg/kg. Esta dose antiplaquetária é continuada por 4 a 6 semanas, até que as concentrações de todos os marcadores inflamatórios tenham retornado ao normal e nenhum dano à artéria coronária tenha sido observado pela ecocardiografia. Uma vez que as doses antipiréticas da aspirina (40 mg/kg, diariamente) em conjunto com vírus influenza ou



Achados laboratoriais na síndrome de Kawasaki. A proporção de pacientes com anormalidades laboratoriais quando investigados no prazo de 10 dias após o início da febre. Anemia é definida como concentração de hemoglobina < 2 SD abaixo da média para a idade. Pleocitose do fluido cerebroespinal (FCE) é definida como > 10 células brancas sanguíneas por campo com alta força. ESE = taxa de sedimentação de eritrócito.

Figura 14-31 Marcadores laboratoriais da inflamação na doença de Kawasaki. (De *Lancet* 364(9433):533-544, 2004. *PMID: 15302199*)

varíola tenham sido epidemiologicamente ligados à síndrome de Reye, a imunização contra influenza pode ser prudente em pacientes que necessitem de terapia a longo prazo com a aspirina.

Doenças mediadas por toxinas superantígenas

Streptococcus e *Staphylococcus* podem produzir toxinas circulantes que causam doença clínica. Muitas dessas toxinas funcionam como superantígenos.

Os superantígenos de toxinas pirogênicas compreendem uma grande família de exotoxinas produzidas pelo *Staphylococcus aureus* e estreptococos do grupo A. Essas toxinas incluem a toxina-1 da síndrome do choque tóxico, as enterotoxinas estafilocócicas e as exotoxinas pirogênicas estreptocócicas (sinônimos: toxinas da febre escarlate e toxinas eritrogênicas). Todas têm a habilidade de causar síndromes do choque tóxico e doenças relacionadas (Quadro 14-2).

SUPERANTÍGENOS. Normalmente os antígenos são processados dentro das células apresentadoras de antígenos. Um fragmento de proteína do antígeno é então expresso na superfície da célula no encaixe do complexo maior de histocompatibilidade tipo II (MHCII). O complexo antígeno-MHCII então interage com um receptor na célula T, o que resulta em produção de citocina.

Os superantígenos são proteínas com uma estrutura química especial, fabricadas por bactérias e vírus que não são processados pelas células apresentadoras de antígenos. Eles se ligam diretamente ao complexo MHCII do lado de fora do encaixe e causam uma estimulação não específica das células T.

Os antígenos convencionais ativam 0,01% ou mais das células T do corpo. Uma interação do superantígeno/célula T ativa 5% a 30% de toda a população de células T. Isto leva à produção maciça de citocina, especialmente do fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Febre, êmese, hipotensão, choque, injúria tecidual e sinais cutâneos que incluem língua vermelha, eritema acral com descamação e erupções eritematosas com acentuação perineal são o resultado da produção maciça de citocina.

Os superantígenos mais bem caracterizados são as enterotoxinas estafilocócicas A até E, a toxina-1 da síndrome do choque tóxico e a toxina esfoliativa; todas essas são liberadas pelo *S. aureus*. Outras proteínas bacterianas conhecidas por terem propriedades de superantígenos são as exotoxinas piogênicas estreptocócicas A até C e proteína M estreptocócica.

Quadro 14-2 **Doenças Mediadas por Toxinas Estreptocócicas e Estafilocócicas**

Fasciite necrosante
Desordem descamante eritematosa recalcitrante
Febre escarlate
Síndrome da pele escaldada estafilocócica
Síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTE)
Síndrome do choque tóxico
Dermatite atópica*
Psoríase gutata*
Doença de Kawasaki*

*Possivelmente mediado por toxina.

Síndrome do choque tóxico

A síndrome do choque tóxico (SCT), originalmente descrita em 1978, é uma doença rara, potencialmente fatal e multissistema, associada à infecção por *S. aureus* e produção de toxinas superantígenos. Casos precoces foram associados ao uso de tampão. A maioria dos casos agora ocorre no quadro pós-operatório, mas a SCT foi descrita associada à influenza, sinusite, traqueíte, estado pós-parto, uso de drogas intravenosas, infecção por HIV, celulite, queimaduras e dermatite alérgica de contato.

Feridas infectadas em crianças hospitalizadas e traqueíte bacteriana são quadros de relativo alto risco para a SCT pediátrica.

PRODUÇÃO DE SUPERANTÍGENO. Cinco enterotoxinas são elaboradas pelos estafilococos (SE A a E) mais a toxina-1 SCT (SCTT-1). Muitos casos de SCT são mediados pela SCTT-1 e pela produção de enterotoxina B e C, que está associada à liberação maciça de citocinas (TNF-α e IL-1). Essas citocinas produzem febre, erupção, hipotensão, injúria tecidual e choque. A ausência de anticorpo para SCTT-1 é o maior fator de risco para a aquisição da SCT.

As toxinas eritrogênicas (exotoxinas pirogênicas) A, B e C produzidas pelos estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (*S. pyogenes*) podem causar uma doença com todos os critérios de definição para SCT. A síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTS) difere daquela causada pelo *S. aureus* de duas maneiras: (1) um foco de infecção em tecido macio e na pele, normalmente, está presente na SCTS e (2) muitos pacientes com SCTS têm bacteremia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. A evolução dos sinais e dos sintomas está ilustrada na Figura 14-32. A definição do CDC para a SCT necessita de temperatura maior do que 38,9°C, hipotensão com pressão sistólica menor do que 90 mmHg (ou vertigem postural), erupção, escamação, evidência de envolvimento de múltiplos órgãos e exclusão de outros patógenos razoáveis. A recorrência ocorre em 30% a 40% dos casos.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS. A doença tem várias características em comum com a DK e a febre escarlate. Eritroderma escarlatiforme difuso, hiperemia da conjuntiva bulbar e edema palmar são sinais precoces altamente característicos. A escamação da ponta dos dedos das mãos e dos pés ocorre 1 a 2 semanas após o início, exatamente da mesma maneira que na febre escarlate e DK.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A SCT pode mimetizar muitas doenças. O diagnóstico diferencial da SCT é erupção por fármacos, DK, febre escarlate, síndrome estafilocócica da pele escaldada, necrólise epidérmica tóxica e exantemas virais.

DIAGNÓSTICO. Uma biopsia pode ser útil nos estágios iniciais. Ensaios para toxina e anticorpo podem ser realizados.

TRATAMENTO. O tratamento da SCT inclui hidratação, administração de vasopressores, remoção de tampões e incisão e dreno de abscessos.

SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO

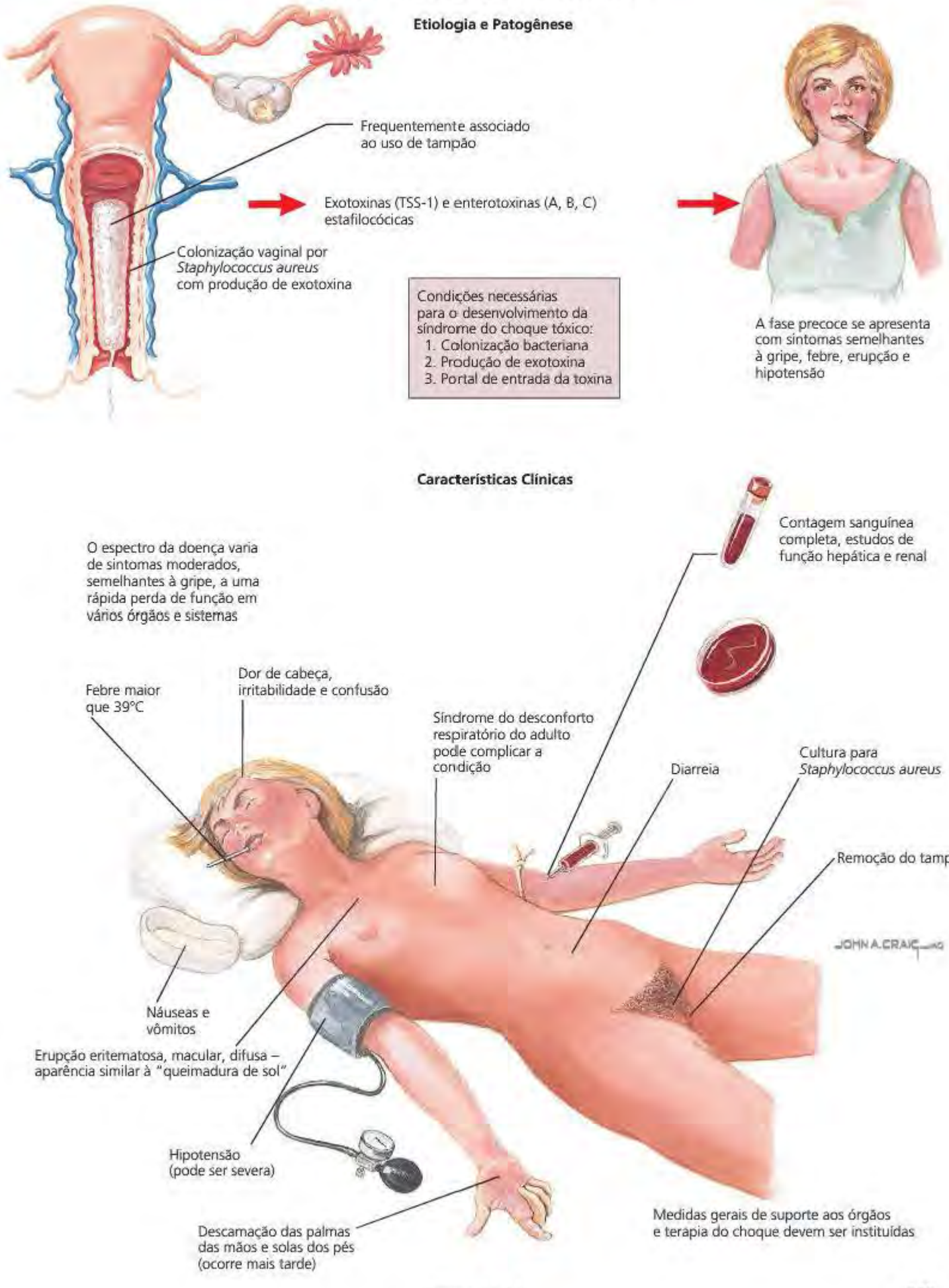


Figura 14-32

Reações cutâneas a fármacos

INCIDÊNCIA. Erupções estão entre as reações adversas a fármacos mais comuns. Elas ocorrem em muitas formas e mimetizam várias dermatoses. Ocorrem em 2% a 3% dos pacientes hospitalizados (Tabela 14-4); naqueles pacientes não existe correlação entre o desenvolvimento de uma reação adversa e a idade, diagnóstico ou sobrevivência do paciente. O último Projeto Colaborador de Vigilância de Fármacos de Boston estimou que aproximadamente 30% dos pacientes hospitalizados experimentam eventos adversos atribuíveis a fármacos e que 3% a 28% de todas as admissões hospitalares estão relacionadas com erupções adversas a fármacos.

Qualquer condição dermatológica que aparece no período de 2 semanas a partir do início da medicação deve incluir "induzida por fármaco" no diferencial.

Online e outras fontes: Os *websites* pdr.net e MEDLINE fornecem informação atual sobre interações de fármacos. O *Manual de Referência em Erupção a Fármacos* de Jerome Litt está disponível em livro e online (*www.drugeruptiondata.com*). Informação sobre interações de fármacos é encontrada em *www.druginteraction.com* e *www.epocrates.com*.

Quando anticorpos IgE específicos para fármacos se ligam aos receptores de superfície em mastócitos ou basófilos correspondentes, os mediadores vasoativos são liberados em minutos, o que causa uma reação do tipo imediata, clinicamente observada como prurido, eritema, urticária, angioedema ou anafilaxia.

Os fármacos que comumente disparam este mecanismo IgE são os antibióticos betalactâmicos (especialmente as penicilinas e cefalosporinas de primeira geração) ou soro autólogo. Estas reações não são dependentes da dose e necessitam de que o paciente seja sensibilizado antes do episódio "alérgico". Na descontinuidade ou dissipação do agente de gatilho, a reação cutânea normalmente se resolve espontaneamente em 48 horas.

MECANISMO. Dois grupos de mecanismos estão envolvidos na patogênese das reações a fármacos: imunológica, com todos os quatro tipos de reações de hipersensibilidade descritos; e não imunológica, responsável por pelo menos 75% de todas as reações a fármacos.

A necrólise epidérmica tóxica e outras reações adversas cutâneas a fármacos podem estar ligadas a um defeito herdado na detoxificação dos metabólitos dos fármacos. Em poucos pacientes predispostos, um metabólito de um fármaco pode se ligar a proteínas na epiderme, disparar uma resposta imune e levar a reações cutâneas imunoalérgicas adversas. Os fármacos mais frequentemente responsáveis pelas erupções são os agentes antimicrobianos e analgésicos antipiréticos/anti-inflamatórios.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Os tipos mais comuns de reações são as erupções maculopapulares (erupções exantematosas), urticariais e fixas (Quadro 14-3). A necrólise epidermal tóxica, o eritema multiforme e as erupções fixas por fármacos têm características patológicas similares e são causadas por muitos dos mesmos fármacos. Reações fotoalérgicas a fármacos necessitam de interações de fármacos, irradiação UV e sistema imune. Erupções vistas em doenças do soro incluem o exantema, a urticária, a vasculite, a vasculite urticarial e o eritema multiforme.

Os pacientes típicos vistos pelo dermatologista é aquele hospitalizado que recebe várias medicações. A febre ocorre e horas depois uma erupção maculopapular difusa, urticária e/ou prurido generalizado se desenvolvem. O médico atendente interrompe todas as medicações e consulta o dermatologista. Embora as erupções maculopapular e urticarial sejam os exemplos mais comuns de uma erupção causada por um fármaco, vários outros padrões ocorrem.

Tabela 14-4 Taxas de Reações Cutâneas Alérgicas a Fármacos Específicos (Urticária, Erupção Maculopapular Generalizada, Prurido Generalizado)

Fármaco ou substância	Reações (%)
Plaqueta	45
Amoxicilina	5
Trimetoprim-sulfametoxazol	3
Ampicilina	3
Ipodato	3
Sangue	2
Penicilina	2
Cefalosporinas	2
Eritromicina	2
Di-hidralazina hidrocloreto	2
Cianocobalamina	2
Quinidina	1
Butilbrometo de hioscina	1
Cimetidina	1
Fenilbutazona	1

Dados de Bigby M *et al.*: *JAMA* 256:3358, 1986. PMID: 2946876

Quadro 14-3 **Padrões Cutâneos de Erupções por Fármacos**

Acneiforme	Fotossensibilidade
Alopecia	Pigmentação
Eczema	Semelhante à pitiríase rósea
Eritema multiforme	Púrpura
Eritema nodoso	Semelhante à dermatite seborreica
Exantemas (maculopapular, morbiliforme)	Necrólise epidermal tóxica
Eritroderma esfoliativo	Vasculite urticarial
Erupção fixa	Vesiculobolhosa (semelhante ao pênfigo)
Liquenoide (semelhante a líquen plano)	Semelhante ao lúpus eritematoso

O conhecimento desses padrões e dos fármacos, que comumente os causam, ajuda a esclarecer o que com frequência é uma dificuldade, quando pacientes ingerem muitas medicações simultaneamente (Quadro 14-3).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO. Examine o paciente e determine a lesão primária e sua distribuição. Então, faça as seguintes perguntas: "Quando ela começou? Ela coça?" Fármacos podem causar sintomas cutâneos sem erupção (coceira, queimação, dor). As erupções maculopapular e urticarial são os padrões mais frequentes. As erupções maculopapulares ocorrem repentinamente, em geral com febre, 7 a 10 dias após a primeira ingestão do fármaco. Elas são generalizadas, simétricas e frequentemente prurídicas. As erupções causadas por fármacos sempre são suspeitas quando a urticária está presente. Deve-se estar familiarizado com os muitos outros padrões de erupções cutâneas e os tipos de erupções causados por fármacos específicos para que o diagnóstico de uma doença relacionada a fármaco seja feito (Quadro 14-3). O conhecimento da frequência com os quais certos fármacos causam reações alérgicas também ajuda a identificar os agentes agressores. As características clínicas de cada tipo de reação são descritas aqui.

TESTES DIAGNÓSTICOS. O Quadro 14-4 lista os testes a serem considerados.

Triptase sérica. A triptase sérica é um marcador bioquímico da liberação de grânulos de mastócitos que ocorre durante uma reação alérgica.

Os mastócitos liberam histamina e triptase. Esta é secretada exclusivamente pelos mastócitos. Ela não é detectável no soro de indivíduos saudáveis ou alérgicos. Os níveis de triptase aumentam grandemente após uma reação anafilática causada por fármacos, veneno de insetos e alimentos. Níveis aumentados de triptase sérica foram associados à anafilaxia aguda com ou sem coceira, rubor ou urticária, especialmente em reações severas com envolvimento cardiovascular. Para as reações menos severas, um nível negativo de triptase sérica não descarta a anafilaxia induzida por um fármaco.

A triptase pode ser usada para verificar um evento anafilático atribuível a um alérgeno ou exposição a fármaco. Os pacientes com urticária alérgica e com respostas idiossincrásicas ao ácido acetilsalicílico (AAS) exibem um pequeno aumento no nível sérico de triptase. Os níveis aumentados de triptase podem ser detectados até 3 a 6 horas após a reação anafilática. A triptase é estável e pode mesmo ser determinada no soro pós-morte (até 24 horas), se a anafilaxia for a causa suspeita da morte. Medidas seriais podem ser necessárias para se confirmar a participação dos mastócitos nas reações mais leves. Os níveis retornam ao normal em 12 a 24 horas após a liberação.

CONTROLE. O controle dos pacientes suspeitos de erupção cutânea é listado no Quadro 14-5.

Quadro 14-4 **Testes Diagnósticos a Serem Considerados na Avaliação de uma Possível Erupção a um Fármaco**

- Biopsia de pele para categorizar uma erupção (urticária, dermatite perivascular, vasculite leucocitoclástica) ou para diferenciá-la de psoríase, líquen plano ou linfoma cutâneo de célula T.
- Níveis do fármaco para superdose em paciente em coma ou paciente não comunicante.
- Testes cutâneos para dermatite alérgica de contato.
- Testes radioalergossorventes (RAST) ou testes intradérmicos indicados somente para reações do tipo imediata (urticarial) induzida por IgE (p. ex., penicilina, insulina, papaína, protamina, estreptoquinase, antissoro heterólogo, toxoide tetânico, cefalosporinas). Estes necessitam de experiência para a seleção do antígeno.
- Níveis séricos de triptase estão associados à anafilaxia aguda com ou sem coceira, rubor ou urticária, especialmente em reações severas com envolvimento cardiovascular. Para as reações agudas menos severas, o nível sérico negativo de triptase não descarta anafilaxia induzida por fármaco.
- Imunoensaios para isotipos de anticorpos específicos para um fármaco diferente que altos títulos de IgE de anticorpos IgG específicos para o fármaco foram associados a síndromes de imunocomplexos induzidas por fármacos (p. ex., doença do soro).

Quadro 14-5 **Controle de Pacientes com Suspeita de Reação Dermatológica a Fármaco**

- Faça uma folha de fluxo de documentação do tempo de início da erupção, fármacos, dosagens, duração e interrupções no uso dos fármacos.
- Determine a frequência das reações adversas ao fármaco na população em geral.
- É o fármaco, provavelmente, o responsável pela reação cutânea, ou é a erupção de uma doença dermatológica não relacionada?
- Determine o tempo de início. A maioria das reações cutâneas por fármacos ocorre 1 a 2 semanas após o início com o fármaco.
- Considere a ordenação dos níveis do fármaco. Algumas reações cutâneas podem ser dependentes da dose ou da toxicidade cumulativa.
- Interrompa um fármaco suspeito. A maioria das reações dermatológicas adversas aos fármacos irá melhorar quando o fármaco for suspenso.
- Um novo desafio é a maneira mais precisa de se identificar o fármaco agressor. A decisão de um novo desafio de um paciente é feito individualmente. Um novo desafio em pacientes que tiveram erupções do tipo urticariais, bolhosa ou eritema multiforme pode ser muito perigoso. A reação que falha, ao se repetir um novo desafio com um fármaco, é improvável, se for causada por aquele agente.
- O alívio sintomático é fornecido com anti-histamínicos e esteroides tópicos do grupo V.

ERUPÇÕES POR FÁRMACOS: PADRÕES CLÍNICOS E FÁRMACOS MAIS FREQUENTEMENTE CAUSADORES DE REAÇÕES CUTÂNEAS (QUADRO 14-6)

Exantemas (maculopapulares)

As erupções maculopapulares, a mais comum de todas as reações cutâneas a fármacos, são frequentemente indistinguíveis de exantemas virais. Elas são as erupções clássicas aos fármacos ampicilina e amoxicilina, mas praticamente qualquer fármaco pode disparar uma erupção maculopapular (Quadro 14-6). Máculas e pápulas vermelhas se tornam confluentes em uma distribuição generalizada e simétrica que, com frequência, poupa a face (Figs. 14-33 a 14-36). Coceira é comum. Membranas mucosas, palmas das mãos e solas dos pés podem estar envolvidas. A febre pode estar presente desde o início. Essas erupções são idênticas em aparência aos exantemas virais e os testes laboratoriais de rotina normalmente falham em diferenciar essas duas doenças. O início acontece em 7 a 10 dias após a administração do fármaco, mas pode não ocorrer até que o fármaco seja suspenso. A erupção dura de 1 a 2 semanas e desaparece em alguns casos, mesmo se o fármaco for continuado. As lesões somem rapidamente após a retirada do agente causador e podem progredir para uma dermatite esfoliativa generalizada, se o uso do fármaco não for descontinuado. A patogênese é desconhecida.

ERUPÇÕES CUTÂNEAS À AMPICILINA. Ocorrem dois tipos de erupções cutâneas: uma reação urticarial mediada por anticorpo que sensibiliza a pele e uma reação maculopapular exantematosa muito mais comum, para a qual nenhuma base alérgica pode ser estabelecida (Fig. 14-34). A ampicilina e outras penicilinas não devem ser administradas a pacientes que tiveram reações urticariais prévias enquanto tomavam ampicilina. A ampicilina pode ser administrada com segurança a pacientes que tiveram previamente uma erupção maculopapular à ampicilina. A reação exantematosa ocorre em 50% a 80% dos pacientes com mononucleose infecciosa e que tomaram ampicilina. Um estudo relatou uma alta taxa de exantemas ao fármaco em pacientes que ingeriam ampicilina em combinação com alopurinol, mas outro estudo não encontrou nenhuma taxa aumentada.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A erupção se inicia em 5 a 10 dias (média, 1 dia a 4 semanas) após o início do fármaco e pode ocorrer depois de o fármaco ter sido suspenso.

Períodos latentes de 2 a 3 semanas são vistos com alopurinol, nitrofurantoína e fenitoína. As erupções podem retroceder com o uso continuado do fármaco e não reaparecer em exposição repetida.

A erupção se inicia no tronco como uma erupção maculopapular, moderadamente prurídica, vermelha e algumas vezes confluente, que se espalha, em horas, em um padrão simétrico para face e as extremidades. As palmas das mãos e solas dos pés e as membranas mucosas são poupadas. As lesões parecem confluentes em áreas intertriginosas (axilas, virilha e pele inframamária). O prurido ocorre frequentemente e a intensidade varia. Febre transiente branda a moderada é comum. Pacientes previamente sensibilizados desenvolvem febre em horas, após a administração do fármaco. A linfadenopatia transiente pode acompanhar casos severos. Algumas vezes a erupção progride para eritroderma ou dermatite esfoliativa generalizada. A erupção começa a desaparecer em 3 dias e some por completo em 6 dias, mesmo se o fármaco for continuado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. As erupções virais se assemelham às erupções maculopapulares induzidas por fármacos. Essas erupções, induzidas por fármacos, podem ser escarlatiniforme, rubeliforme (máculas e pápulas fracas do tamanho de lentilhas) ou morbiliforme (semelhante ao sarampo). As erupções por fármacos normalmente se desenvolvem em uma semana, após o início do tratamento, e duram de 1 a 2 semanas. As características que suportam o exantema viral são as hemorragias e a ausência de eosinofilia tecidual.

As erupções morbiliformes induzidas por fármacos são comuns com ampicilina, amoxicilina, alopurinol e trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX) (usado em pacientes com AIDS).

DIAGNÓSTICO. A histologia não é específica. Biopsias de pele podem descartar outras doenças. Um novo desafio para propósitos diagnósticos não é uma prática de rotina.

CONTROLE. Interrompa o fármaco agressor e forneça alívio sintomático. Cremes com corticosteroides tópicos do grupo V e compressas frias são calmantes e controlam a coceira. Trate a coceira severa ou uma erupção extensa com prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia) por 7 a 10 dias. Anti-histamínicos fornecem sedação, mas normalmente não são eficazes no controle da coceira, porque a histamina não causa lesões maculopapulares. Pare o tratamento com qualquer fármaco que cause uma erupção generalizada, simétrica e não trate novamente o paciente com o mesmo fármaco. Faça testes cutâneos em pacientes que necessitem de ampicilina, se a natureza de uma reação prévia for desconhecida e não existir substituto adequado para o fármaco.

ERUPÇÕES MACULOPAPULARES POR FÁRMACO



Figura 14-33 Exantemas maculopapulares são os padrões de erupção por fármaco mais comuns. Eles ocorrem 7 a 10 dias após o início com o fármaco. Os exantemas frequentemente são espalhados e simétricos e poupam a face, as palmas das mãos e as solas dos pés.



Figura 14-34 Erupção por fármaco (ampicilina). Erupção assimétrica e maculopapular confluente.



Figura 14-35 Os exantemas maculopapulares são frequentemente simétricos e se apresentam com máculas e pápulas eritematosas confluentes.



Figura 14-36 Distribuição simétrica de erupção maculopapular confluente por fármaco

Quadro 14-6 **Reações a Fármacos e os Fármacos que as Causam**

Erupções maculopapulares (exantematosas)

Alopurinol
Amoxicilina
Anfotericina B
Ampicilina
Barbituratos
Captopril
Carbamazepina
Clorpromazina
Diflunisal (Dolobid)
Enalapril
Gentamicina
Sais de ouro
Isoniazida
Lítio
Meclofenamato
Naproxeno
Agentes hipoglicemiantes orais
Penicilina
Fenotiazinas
Fenilbutazona
Fenitoína (5% das crianças – dependente da dose)
Piroxicam
Quinidina
Sulfonamidas
Tiazidas
Tiouracil
Trimetoprim-sulfametoxazol (em pacientes com AIDS)

Reações anafiláticas

Aspirina
Penicilina
Soro (derivado de animal)
Corante radiográfico
Tolmetim (Tolectin)

Doença do soro

Aspirina
Penicilina
Estreptomicina
Sulfonamidas
Tiouracil

Erupções acneiformes (pustular)

ACTH
Androgênios
Brometos
Corticosteroides
Hormônios
Iodo
Isoniazida
Lítio
Contraceptivos orais
Fenobarbital (agrava a acne)
Fenitoína

Alopecia

Agentes alquilantes
Alopurinol
Anticoagulantes
Antimetabólitos
Fármacos antitireoides
Agentes quimioterápicos
Colchicina
Agentes ototóxicos
Fármacos hipocolesterolêmicos
Indometacina
Levodopa
Contraceptivos orais
Propranolol
Quinacrina
Retinoides
Tálio
Vitamina A

Eritema nodoso

Iodo
Contracépticos orais
Sulfonamidas

Eritroderma esfoliativo

Alopurinol
Arsenicais
Barbituratos
Captopril
Cefoxitina
Cloroquina
Cimetidina
Sais de ouro
Hidantoínas
Isoniazida
Lítio
Diuréticos mercuriais
Ácido *para*-aminossalicílico
Fenilbutazona
Sulfonamidas
Sulfonilureias

Erupções fixas por fármacos

Aspirina
Barbituratos
Metaqualona
Fenazonas
Trimetoprim-sulfametoxazol
Fenolftaleína
Muitos outros relatados
Fenilbutazona
Sulfonamida
Tetraciclinas

Erupções tipo eritema multiforme

Alopurinol
Barbituratos
Carbamazepina
Hidantoínas
Minoxidil
Nitrofurantoína
Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais
Penicilina
Fenolftaleína
Fenotiazinas
Rifampina
Sulfonamidas
Sulfonilureias
Agentes sulindac

Erupções tipo lúpus

Agentes antifator de necrose tumoral-α
Carbamazepina
Clorpromazina
D-penicilamina
Hidralazina
Isoniazida

Erupções tipo lúpus — cont.

Metildopa
Minociclina
Procainamida
Propiltiouracil
Quinidina
sulfasalazina

Fotossensibilidade

Amiodarona
Carbamazepina
Clorpropamida
Demeclociclina
Doxiciclina (menos frequentemente com tetraciclina e minociclina)
Furosemida
Griseofulvina
Lomefloxacina
Metotrexato (reativação por luz do sol)
Ácido nalidíxico
Naproxeno
Fenotiazinas
Piroxicam (Feldene)
Psoralenos
Quinina
Sulfonamidas
Tetraciclinas
Tiazidas
Tolbutamida

Pigmentação cutânea

ACTH (marrom, como na doença de Addison)
Amiodarona (ardósia cinza)
Fármacos anticâncer
Antimalariais (azul-acinzentado ou amarelo)
Arsênico (difuso, marrom, macular)
Bleomicina (30% - marrom, desigual, linear)
Busulfam (difusa como na doença de Addison)
Ciclofosfamida (unhas)
Doxorubicina (unhas)
Clorpromazina (ardósia cinza nas áreas expostas ao sol)
Clofazimina (vermelha)
Metais pesados (prata, ouro, bismuto, mercúrio)
Maleato de metisergida (vermelho)
Minociclina (azul-escuro desigual ou difuso)
Contraceptivos orais (cloasma-marrom)
Psoralenos
Rifampina – dose muito alta (síndrome do homem vermelho)

Quadro 14-6 **Reações a Fármacos e os Fármacos que as Causam — cont.**

Erupções do tipo pitiríase rósea
Arsenicais
Barbituratos
Compostos de bismuto
Captopril
Clonidina
Compostos de ouro
Metoxipromazina
Metronidazol
Piribenzamina

Vesículas e bolhas
Barbituratos (áreas de pressão-pacientes comatosos)
Brometos
Captopril (tipo pênfigo)
Cefalosporinas (tipo pênfigo)
Clonidina (tipo pênfigo cicatricial)
Furosemida (fototóxica)
Iodo
Ácido nalidíxico (fototóxico)
Naproxeno (tipo porfiria cutânea tardia)
Penicilamina (tipo pênfigo foliáceo)
Fenazonas
Piroxicam (Feldene)
Sulfonamidas

Eritema acral induzido por quimioterapia
Bleomicina
Ciclofosfamida
Citarabina
Citosina arabinosida
Doxorubicina
Fluorouracil
Hidroxiureia
Mercaptopurina
Metotrexato
Mitotane

Fármacos fototóxicos
Amiodarona
Clorpromazina
Ciprofloxacina
Demeclociclina
Doxiciclina
Furosemida
Lomefloxacin
8-metoxipsoraleno
Nabumetona
Ácido nalidíxico
Naproxeno
Piroxicam
Proclorperazina
Quinidina
Esparfloxacina
Erva de São João
Alcatrão (tópico)
Tetraciclina
Tiazidas
Voriconazol

Fármacos fotoalérgicos
Griseofulvina
Cetoprofeno
Piroxicam
Quinidina
Quinina
Quinolonas (p. ex., enoxacina, lomefloxacina)
Sulfonamidas

Hipertricose
Ciclosporina
Minoxidil
Fenitoína
Muitos outros relatados

Pseudoporfiria induzida por fármaco
Amiodarona
Ampicilina/sulbactam combinado com cefepina
Bumetanida
Carisoprodol/aspirina
Celecoxibe
Clortalidona
Bebidas de cola
Ciclosporina
Dapsona
Diflunisal
Etretinato
5-fluorouracil (intravenoso)
Flutamida
Furosemida
Hidroclorotiazida/triamtereno
Isotretinoína
Cetoprofeno
Leflunomida
Ácido mefenâmico
Nalbumetona
Ácido nalidíxico
Naproxeno (mais comum)
Contraceptivos orais
Oxaprozin
Piridoxina (vitamina B6)
Tetraciclina
Voriconazol

Eritroderma
Alopurinol
Antibióticos betalactâmicos
Captopril
Carbamazepina/oxcarbamazepina
Ouro
Fenobarbital
Fenitoínas
Sulfassalazina
Sulfonamidas
Zalcitabina
Muitos outros relatados

Erupções liquenoides por fármacos
Cloroquina
Clorotiazida
Enalapril
Sais de ouro
Hidroclorotiazida
Hidroxicloroquina
Labetalol
Metildopa
Penicilamina
Propranolol
Quinacrina
Quinidina
Muitos outros relatados

Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidermal tóxica
Alopurinol
Aminopenicilinas
Amitiozona (tiacetazona)
Fármacos antirretrovirais
Barbituratos
Carbamazepina
Clormezanona
Lamotrigina
Fenilbutazona
Fenitoína antiepiléticos
Piroxicam
Sulfadiazina
Sulfadoxina
Sulfassalazina
Trimetoprim-sulfametoxazol
Muitos outros relatados

Vasculite (cutânea)
Agentes anti-TNF (fator de necrose tumoral)
Inibidores de COX-2
Fator estimulante de colônia granulócito
Inibidores de leucotrienos
Minociclina
FAINEs (fármacos anti-inflamatórios não esteroidais)
Penicilinas
Propiltiouracil/outros agentes antitireoides
Quinolonas
Soro
Estreptoquinase

Urticária

A urticária é frequentemente causada por fármacos e a maioria dos fármacos pode causar urticária. Aspirina, penicilina e produtos do sangue são as causas mais comuns de erupções urticariais por fármacos, mas quase qualquer fármaco pode causar urticária. As urticárias são placas vermelhas, edematosas, que coçam e normalmente são generalizadas e simétricas. Não existem escamas ou vesiculações. As pápulas variam em tamanho, de pequenas a grandes. A urticária tipicamente desaparece em menos de 24 horas, apenas para ressurgir em outra área. O angioedema se refere ao inchaço urticarial da derme profunda, dos tecidos subcutâneos e das membranas mucosas; a reação pode levar risco à vida. Existem três mecanismos de urticária induzida por fármaco: reações anafiláticas e aceleradas (liberação imunológica de histamina), liberação não imunológica de histamina e doença do soro.

REAÇÕES ANAFILÁTICAS E ACELERADAS. Estas reações dependentes de IgE ocorrem no período de minutos (reações imediatas) a horas (reações aceleradas) após à administração de um fármaco. A penicilina e seus derivados são as causas mais comuns.

A desgranulação de mastócitos induzida por IgE (anafilaxia) ocorre minutos depois da exposição. De 1% a 5% dos pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos (penicilina, penicilinas semissintéticas, tais como amoxicilina, cefalosporinas, carbapenens) desenvolvem urticária.

A maioria dos pacientes com história de alergia à penicilina não tem evidências de alergia quando fazem testes cutâneos. Os pacientes com uma história de reação ao tratamento anterior de penicilina, que necessitam de novo tratamento com essa substância, devem fazer o teste cutâneo alguns dias antes do curso terapêutico de penicilina. O teste com radioalergossorvente (RAST) não é confiável para descartar alergia. Pacientes com um teste cutâneo positivo têm 50% de chance de desenvolver uma reação imediata, se receber penicilina. De 97% a 99% dos pacientes com teste negativo irão tolerar penicilina. Muitos deles com alergia documentada à penicilina a perdem com o tempo; aproximadamente 25% dos pacientes podem manter a alergia por tempo indefinido.

Cefalosporinas e penicilinas têm um anel betalactâmico. Reações cruzadas clinicamente significantes ocorrem em menos de 5% dos doentes ou pacientes com testes cutâneos positivos à penicilina, que recebem subsequentemente cefalosporinas. A maioria das reações cruzadas envolve cefalosporinas de primeira e segunda geração. Pacientes alérgicos à cefalosporina podem ter anticorpos direcionados para as estruturas da cadeia lateral, em vez do anel betalactâmico; portanto, pacientes que desenvolvem uma reação urticarial à cefalosporina raramente reagem à penicilina. O teste cutâneo da cefalosporina não é uma prática-padrão.

DOENÇA DO SORO. Imunocomplexos circulantes podem causar a doença do soro. A urticária ocorre de 4 a 21 dias após a ingestão do fármaco. Este é ingerido, o anticorpo é formado ao longo dos dias seguintes, e o fármaco e o anticorpo se combinam para formar imunocomplexos circulantes. Febre, hematúria, linfadenopatia e artralgias se seguem (Cap. 6).

LIBERADORES NÃO IMUNOLÓGICOS DE HISTAMINA. A reação pode ocorrer em minutos. O fármaco pode exercer uma ação direta nos mastócitos ou em outras vias.

URTICÁRIA NÃO INDUZIDA POR IgE (ASPIRINA E FAINEs). As reações anafilactoides não imunológicas normalmente têm uma latência de 30 minutos a 24 horas. Angioedema ou urticária podem ocorrer. A urticária com frequência surge na face e se espalha caudalmente. As reações podem ser dependentes da dose; pequenas doses podem ser toleradas.

A urticária induzida pela aspirina (AAS) e pelos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (FAINEs) ocorre em 25% a 50% dos pacientes com urticária idiopática crônica. Cinquenta por cento daqueles com urticária induzida por AAS ou FAINEs são atópicos. O mecanismo dessas reações parece ser a inibição da ciclo-oxigenase, o que resulta no aumento da produção de leucotrienos. Por este motivo, os anti-histamínicos são menos efetivos para a urticária e o angioedema, induzidos pelo AAS. Os preservativos (ácido benzoico) e os corantes (tartrazina) produzem os mesmos efeitos. A dessensibilização com AAS não é recomendada.

Pacientes com hipersensibilidade ao AAS ou aos FAINEs podem usar acetaminofeno, ácido dissalicílico (p. ex., salsalato, Disalcid), ou trissalicilato de colina magnésio (Trilisato).

REAÇÕES AOS MEIOS DE RADIOCONTRASTE. A taxa de reação aos meios de radiocontraste (MRC) varia de 4% a 12%. A liberação de histamina é mais lenta do que aquela produzida pela ativação de IgE, inicia-se 10 minutos após a exposição e atinge pico em 45 minutos. A maioria das reações ocorre por agentes hiperosmolares. Os pacientes que tiveram reações anteriores aos MRC têm 20% a 30% de chance de repetir a reação com uma exposição subsequente. A urticária não induzida por IgE e com liberação de histamina de basófilos e mastócitos ocorre em 3%, o comichão em 3% e o rubor em 1% dos pacientes que recebem agentes hiperosmolares. Os pacientes sob risco de reações aos MRC podem receber doxepina (um antagonista H_1/H_2) 10 a 25 mg, 1 a 2 horas antes da administração do MRC, para prevenir uma reação anafilactoide.

OPIÁCEOS. Os opiáceos induzem os mastócitos da pele (não os das superfícies mucosas) a desgranularem por um efeito direto na célula e na liberação de histamina. O pré-tratamento com anti-histamínicos previne o prurido, a urticária e o rubor que ocorrem com a infusão de morfina.

Outros liberadores não imunológicos de histamina incluem a polimixina B, a lagosta e os morangos.

Prurido

A maioria das erupções por fármacos tem prurido, mas a coceira pode ser a única manifestação de uma reação a um fármaco (p. ex., ouro, sulfonamidas). A histamina na pele, quase sempre, resulta em uma reação urticarial ou, em concentrações mais baixas, rubor. A histamina é o mediador predominante nas reações induzidas por IgE (com maior potencial para anafilaxia com risco de vida) e estas são mais responsivas à terapia com anti-histamínicos (um H_1 e, às vezes, a administração concomitante de um antagonista H_2 podem ser recompensadores). A histamina não é o único mediador do prurido liberado durante as reações inflamatórias. Cininas, leucotrienos, prostaglandinas e serotonina também são mediadores do prurido, e a coceira induzida por estes mediadores não irá responder aos anti-histamínicos. Os contraceptivos orais podem produzir prurido similar ao prurido da gravidez.

ERUPÇÕES POR FÁRMACOS

Pustulose exantematosa generalizada aguda

A pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) é caracterizada por um início agudo, frequentemente após a ingestão de um fármaco. Ela se apresenta com febre; inúmeras pústulas não foliculares, estéreis em um padrão eritematoso e predominantemente nas camadas e/ou na face; e níveis elevados de neutrófilos sanguíneos (Fig. 14-37). A maioria dos casos de PEGA é induzida por fármacos. Os agentes implicados mais frequentemente são os bloqueadores de canais de cálcio, FAINEs, anticonvulsivantes e antimicrobianos, particularmente aqueles com propriedades betalactâmicas ou macrolídeos. As infecções agudas com enterovírus também são relatadas como causa. As pústulas se resolvem espontaneamente em menos de 15 dias. Retire o fármaco e considere o tratamento com esteroides sistêmicos. A distinção da psoríase pustular generalizada é importante. A PEGA tem um curso mais agudo com febre, relação com farmacoterapia e uma resolução rápida após a retirada do fármaco. A biopsia mostra pústulas subcorneais, que se assemelham àquelas da psoríase pustular.

Erupções acneiformes (pustulares)

Estas erupções pustulares mimetizam a acne, mas comedões estão ausentes. O tratamento com corticosteroides orais e o abuso de esteroides anabolizantes são causas possíveis (Quadro 14-6 e Fig. 14-38).

Eczema

Um paciente que adquire a dermatite de contato com um agente tópico desenvolve uma dilatação focal no local de inflamação prévia ou uma erupção cutânea generalizada, se exposto oralmente, ou por inalação à mesma medicação, ou a alguma quimicamente relacionada (a chamada sensibilização externa-interna). Os sintomas se desenvolvem no prazo de 2 a 24 horas após a ingestão do fármaco. O uso continuado da medicação pode intensificar a reação e levar à generalização da erupção. Os antibióticos e os agentes hipoglicemiantes orais são os mais comumente implicados. O termo "síndrome do babuíno" descreve uma forma distinta de dermatite de contato sistêmica com eritema simétrico nas áreas de flexão, incluindo os cotovelos, as axilas, as pálpebras e os lados do pescoço, acompanhada por lesões anogenitais vermelhas brilhantes.



Figura 14-37 A pustulose exantematosa generalizada aguda é caracterizada por início violento de febre e por eritema generalizado, com inúmeras pústulas pequenas, discretas, estéreis e não foliculares. As pústulas podem surgir poucos dias após o início com o fármaco. As pústulas são curadas em menos de 15 dias após a escamação.



Figura 14-38 Erupções acneiformes (pustulares) por fármacos ocorrem na parte superior do corpo. Em contraste com a acne vulgar, os comedões são ausentes.

Erupções fixas por fármacos

As erupções fixas por fármacos são uma forma única de alergia medicamentosa, que produz placas vermelhas ou bolhas, que se repetem no mesmo local cutâneo ou mucoso, cada vez que o fármaco é ingerido (Quadro 14-6). O padrão clínico e a distribuição das lesões podem ser influenciados pelo fármaco em questão, e o estudo do padrão pode fornecer informação útil na seleção do fármaco causador mais provável. A tetraciclina e o cotrimazol comumente causam lesões limitadas à glande. Casos de ocorrência familiar sugerem que uma predisposição genética pode ser um fator causador importante.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Placas simples ou múltiplas, redondas, nitidamente demarcadas, vermelho-escuro surgem logo após a exposição ao fármaco e reaparecem exatamente no mesmo local, cada vez que o fármaco é ingerido (Figs. 14-39 a 14-41). As lesões podem ser generalizadas, mas, tipicamente, apenas uma única lesão está presente. As lesões, em geral, são precedidas ou acompanhadas por prurido e queimação, e sua intensidade normalmente é proporcional à gravidade das mudanças inflamatórias. O prurido e a queimação podem ser as únicas manifestações da reativação em uma área antiga. Com frequência a área forma uma bolha que erode; escamação e cascas (após as lesões bolhosas) se seguem, e uma pigmentação marrom se forma com a cicatrização. As bolhas podem ser confinadas ao centro da lesão, resultando em uma aparência denominada de targetoide (Fig. 14-42). Reações não pigmentadas foram relatadas. A pseudoefedrina classicamente causa a erupção não pigmentosa fixa por fármacos. As lesões podem ocorrer em qualquer parte da pele ou da membrana mucosa. Lábios, mãos, genitália (especialmente a genitália masculina) e ocasionalmente mucosa oral são os locais favoritos (Fig. 14-43). Linfadenopatia regional está ausente.

REATIVAÇÃO E FASE REFRATÁRIA. A extensão do tempo desde a reexposição a um fármaco até o início dos sintomas é de 30 minutos a 8 horas (média de 2,1 horas). Após cada exacerbação, alguns pacientes demonstram um período refratário (de semanas a vários meses), durante o qual o fármaco causador não ativa as lesões.

SENSIBILIDADE CRUZADA. A ingestão de um fármaco com estrutura química similar pode precipitar exacerbações. Este fenômeno foi relatado com derivados da tetraciclina e sulfonamidas. Existe uma sensibilidade cruzada maior entre tetraciclina e toxiciclina (ambas têm um grupo metilamino na posição do quarto carbono) do que entre esses dois antibióticos e a minociclina, que tem dois grupos de metilamino na quarta e sétima posições do carbono. Fármacos de diferentes estruturas químicas também podem precipitar exacerbações. Três anticonvulsivantes diferentes e farmacologicamente não relacionados evocaram uma erupção no mesmo local. Algumas vezes, vários fármacos podem induzir erupções fixas a fármacos no mesmo paciente (multissensibilidade). A razão mais comum para a multissensibilidade é a sensibilidade cruzada entre fármacos quimicamente relacionados, tais como as tetraciclinas.

DIAGNÓSTICO. Uma anamnese bem feita é importante, porque, em geral, os pacientes não relacionam suas queixas ao uso de um fármaco que eles podem estar tomando, tais como um laxante (fenolftaleína) ou remédio para dor de cabeça. O início das lesões com o fármaco suspeito confirma o diagnóstico, previne a recorrência e alivia a ansiedade dos pacientes com relação à origem venérea da doença. O desafio deve ser menor do que a dose terapêutica normal, mas ela pode ser cautelosamente aumentada para a dose terapêutica, até que a reação seja elicitada. Em alguns casos, uma dose, duas ou três vezes maior, pode ser necessária para elicitar a repetição da reação. Alguns autores não recomendam estes testes por causa da possibilidade de risco de erupções bolhosas generalizadas. Os testes de provocação tópicos e intradérmicos têm sido usados como uma alternativa aos testes de provocação sistêmicos. Testes com emplastro têm sido realizados na pele normal do paciente e na área perilesão com o fármaco em base de petrolato. Em um estudo, uma reação positiva ocorreu somente no local de lesão prévia.

Uma biopsia mostra degeneração hidrópica das células da epiderme basal e incontinência pigmentar.

TRATAMENTO. Esteroides tópicos dos grupos II a V são eficazes. As lesões erosivas podem ser tratadas com compressas mornas. Evitar o fármaco previne a recorrência.



Figura 14-39 Erupção fixa por fármaco. Uma placa única, nitidamente demarcada e redonda surge depressa, após a ingestão do trimetoprim.

ERUPÇÃO FIXA POR FÁRMACO



Figura 14-40 Erupção fixa por fármaco. Múltiplas placas redondas e nitidamente demarcadas surgem com rapidez após a ingestão de metaqualona (Quaalude). As placas cicatrizaram com hiperpigmentação marrom. (Cortesia de David W. Knox, MD.)



Figura 14-41 Erupção fixa por fármaco. Uma ou várias placas podem surgir e retornar na exata localização com futura exposição ao mesmo fármaco.



Figura 14-42 As lesões precoces podem ter uma bolha central.



Figura 14-43 Erupção fixa por fármaco. O prepúcio é o local mais comum.

Erupções bolhosas por fármacos

As bolhas podem se desenvolver sozinhas como parte de outras erupções (p. ex., eritema multiforme, necrólise epidermal tóxica e erupções fixas por fármacos) ou com erupções exantêmicas por fármacos (Quadro 14-6). A dermatose linear IgA induzida por fármaco se apresenta como uma erupção papulovesicular, mas lesões mucosas e conjuntivais estão ausentes. Os fármacos podem causar uma erupção bolhosa que mimetiza o pênfigo superficial (pênfigo foliáceo). Uma erupção morbiliforme ou urticarial precede as bolhas. Achados imunofluorescentes diretos e indiretos se assemelham ao pênfigo não induzido por fármaco. O penfigoide bolhoso, uma dermatose bolhosa autoimune normalmente observada em idosos, apresenta-se com bolhas tensas na base urticarial. Anticorpos circulantes estão presentes na maioria dos casos. Testes de imunofluorescência indireta mostram IgG e C3 lineares ao longo da junção dermoepiermal. A pseudoporfiria se assemelha à porfiria cutânea tardia no nível clínico, sob microscopia de luz e imunofluorescência direta, mas os testes para porfiria são normais. Os FAINEs são a causa mais comum.

Eritema multiforme e necrólise epidermal tóxica

As reações ocorrem na pele e nas membranas mucosas; elas incluem máculas, pápulas, vesículas e bolhas múltiplas, simétricas e persistentes. A íris ou lesão-alvo é a apresentação clássica para o eritema multiforme, que se apresenta com um centro escuro em uma mácula ou pápula eritematosa em expansão. Várias formas são frequentemente causadas por medicações. Formas menos severas são causadas por infecções por *Mycoplasma pneumoniae*, herpes simples ou medicações. A perda de uma porção maior da superfície cutânea (necrólise epidermal tóxica) é severa e fatal em até 30% dos casos. A causa da morte é a perda de grandes áreas de pele, que resulta em perda de fluido e sepse. Os fármacos mais frequentemente envolvidos são as sulfonamidas de longa duração, FAINEs e anticonvulsivantes. Os metabólitos tóxicos (imunocomplexos circulantes) em indivíduos predispostos podem ser a causa de uma reação citotóxica mediada por célula. A readministração do fármaco responsável produz a recorrência. Consulte o Quadro 14-6 e o Capítulo 18.

Eritroderma esfoliativo

Os pacientes podem desenvolver eritema que envolve toda a superfície da pele a partir de terapia com um fármaco (Quadro 14-6 e Fig. 14-44). O eritroderma também pode ocorrer na pitiríase rubra pilar, na psoríase e no linfoma cutâneo por célula T. Eritema generalizado e escamas podem ocorrer, se um agente agressor não for suspenso. A reação é potencialmente risco à vida.

Liquenoide (erupções por fármacos do tipo líquen plano)

Clínica e histologicamente estas erupções mimetizam o líquen plano generalizado. Existem múltiplas pápulas violáceas, com topo achatado, pruríticas; e lesões orais podem estar presentes. A idade média dos pacientes com líquen plano é de aproximadamente 50 anos; a idade média para as erupções liquenoides por fármacos é em torno de 60 anos. O período de latência entre o início da administração de um fármaco e a erupção ocorre no período de 3 semanas a 3 anos. As lesões são crônicas e persistem por semanas a meses, após o fármaco agressor ter sido suspenso. As lesões cicatrizam com uma pigmentação marrom. Ouro e antimaláricos são mais frequentemente associados ao líquen plano induzido por fármaco (Quadro 14-6).

Erupções por fármacos do tipo lúpus eritematoso

O lúpus induzido por fármaco (LIF) é uma reação adversa rara a uma grande variedade de fármacos. Pacientes idosos são mais prováveis de sofrer de LIF do que de lúpus eritematoso idiopático sistêmico (LES). O LIF ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens, com uma razão de 4:1. O lúpus induzido por minociclina surge em pacientes mais jovens (idade média de 21 anos), e ≥ 80% dos pacientes com lúpus induzido por minociclina são mulheres. Até 80 fármacos foram implicados; os mais comuns são a hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, quinidina, minociclina e clorpromazina. O lúpus induzido por



Figura 14-44 Eritroderma esfoliativo. O eritroderma (pele vermelha) pode ser causado por fármacos, malignidade, psoríase e outras condições.

fármaco, causado pelos agentes antifatores de necrose tumoral-α (TNF-α) (infliximabe, etanercepte, adalimumabe), é relatado. Existe controvérsia sobre se a terapia dispara a LIF ou revela um LES preexistente. A procainamida e a hidralazina induzem o lúpus em 15% a 20% e 7% a 13% dos pacientes, respectivamente. O LIF induzido pela minociclina tem uma incidência de somente 53 por 100.000 prescrições para mulheres (que representam 93% dos casos de lúpus induzido pela minociclina).

SINAIS CLÍNICOS. As anormalidades no LIF em geral são mais brandas do que as vistas no LES (Quadro 14-7). Somente poucos sintomas moderados estão inicialmente presentes, com piora gradual por um período de semanas ou mesmo meses. Artralgia, mialgia, artrite, febre, mal-estar, anorexia e perda de peso são os mais frequentes. Manifestações cutâneas são muito menos comuns do que no LES, com erupção (eritematosa, macular, maculopapular, urticarial ou vasculítica) vista em 5% a 40% dos pacientes com LIF. A reação é relacionada à dose. Envolvimento renal e doença do sistema nervoso central (SNC) são raros.

LABORATÓRIO. Anticorpos antinucleares (AANs), anticorpos anti-histona e anticorpos anti-DNA de banda simples são marcadores para as erupções por fármacos do tipo lúpus. Os anticorpos anti-histona são encontrados em 95% dos casos de lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármaco (LES), mas são algumas vezes presentes no LES idiopático. O LIF é caracterizado pela presença de AANs, mas em alguns casos eles estão ausentes. A soroconversão de negativo para positivo para os anticorpos antinucleares não é justificativa para interrupção da medicação. O fármaco é interrompido se os sintomas se desenvolverem. Os sintomas são sanados em 4 a 6 semanas, mas os AANs permanecem positivos por 6 a 12 meses. O padrão de fluorescência aos AANs é mais comumente homogêneo. Os anticorpos anti-histona estão presentes em > 90% de todos os pacientes com LIF, mas somente em 32%, 42% e < 50% dos casos de LIF associados à minociclina, propiltiouracil e estatinas, respectivamente.

Os anticorpos anti-DNA de fita dupla são raros no LIF, mas comuns no LES. Os anticorpos anti-dsDNA foram relatados em terapia de lúpus induzida por minociclina, propiltiouracil, quinidina e anti-TNF. Os "testes de banda de lúpus" de imunofluorescência na junção dermoepidermal ocorrem em menos de 10% dos casos.

Uma elevada taxa de sedimentação de eritrócitos ocorre em até 80% dos pacientes. A leucopenia e a citopenia estão presentes em 5% a 25% dos casos de LIF. Baixos C3 e/ou C4 ocasionalmente ocorrem no LIF. A anemia ocorre em 35% e 20% dos pacientes com lúpus induzido por hidralazina e procainamida, respectivamente, e em 33% dos casos induzidos pela quinidina. Entre 10% e 50% dos pacientes com LIF têm hipergamaglobulinemia. Anticorpo citoplasmático perinuclear antineutrófilo (p-ANCA) é relatado em 50% dos casos induzidos por propiltiouracil e em 67% a 100% dos pacientes com lúpus atribuível à minociclina.

Outros autoanticorpos no LIF incluem fator reumatoide (20% a 50%), anticardiolipina (5% a 20% dos casos induzidos por procainamida e hidralazina e 26% a 33% dos casos induzidos por minociclina) e anticorpos anti-Sm (41% dos pacientes com lúpus induzido por minociclina).

CONTROLE. O LIF é curado em semanas ou meses, após a interrupção do fármaco. A irreversibilidade indica que o fármaco relevou um LES idiopático subjacente. A resolução dos sinais e sintomas é altamente variável e parece depender do agente, do paciente e das características da doença. Vários casos de LIF podem necessitar de corticosteroides, mas isto é raro. Anormalidades sorológicas podem persistir. Um novo desafio com o agente agressor pode induzir sintomas em 1 a 2 dias.

LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO SUBAGUDO INDUZIDO POR FÁRMACO. O LE cutâneo subagudo induzido por fármaco se apresenta com lesões anulares ou psoriasiformes na parte superior do tronco e nas superfícies extensoras dos braços. Essas lesões são clínica e histologicamente idênticas àquelas do lúpus eritematoso cutâneo subagudo. Anticorpos anti-Ro e anti-La podem ser encontrados. Os fármacos implicados são a hidroclorotiazida, bloqueadores de canais de cálcio, terbinafina, FAINEs, griseofulvina, docetaxel, psoraleno mais ultravioleta A (PUVA) e interferon. A erupção pode persistir após a suspensão do fármaco.

Quadro 14-7 **Critérios de Diagnóstico para Lúpus Induzido por Fármaco**

1. Exposição suficiente e contínua a um fármaco específico.
2. Pelo menos um sintoma compatível com LES.
3. Nenhuma história sugestiva de LES antes do início do fármaco.
4. Resolução dos sintomas em semanas (algumas vezes meses) após a suspensão do fármaco.
5. ANA positivo; testes negativos de ANA podem ocorrer.

Adaptado de *Ann NY Acad Sci* 1108:166-182, 2007.
PMID: 17893983

Eritema acral induzido por quimioterapia

O eritema acral induzido por quimioterapia ou síndrome da eritrodisestesia palmoplantar é uma reação bem definida a alguns dos agentes quimioterápicos, tais como metotrexato, citarabina, doxorubicina, fluorouracil, citosina arabinosida e bleomicina. Esta reação é caracterizada por eritema das palmas das mãos e solas dos pés, simétrico, bem demarcado e doloroso, que pode progredir para escamação ou bolhas (Quadro 14-6). Ela parece ser dependente da dose, e um efeito tóxico direto do fármaco é provável. O formigamento das palmas das mãos e solas dos pés é seguido em poucos dias por eritema dolorido, simétrico e inchaço bem definido. O tratamento é de suporte, com elevação e compressas quentes. Esteroides sistêmicos têm sido usados com sucesso variável. O resfriamento das mãos e dos pés durante o tratamento para reduzir o fluxo sanguíneo pode atenuar a reação. A modificação no esquema de dosagem também pode ajudar.

Pigmentação

A pigmentação pode resultar de fármacos que aumentam a produção de melanina e causam incontinência de pigmento com dano nos queratinócitos e melanócitos epidermais na camada basal ou por deposição (Quadro 14-6).

Fotossensibilidade

As erupções de fotossensibilidade representam 8% de todas as reações cutâneas aos fármacos. Ambas as medicações sistêmica e tópica podem induzir fotossensibilidade. Existem dois tipos principais: fototoxicidade e fotoalergia.

As reações fototóxicas estão relacionadas com a concentração do fármaco e podem ocorrer em qualquer pessoa. O fármaco absorve radiação e entra em um estado excitado, produzindo espécies como os radicais reativos de oxigênio, que reagem com outros constituintes celulares. A erupção ocorre no prazo de poucas horas após a primeira exposição ao fármaco e se assemelha a uma queimadura exagerada de sol com bolhas, escamação e hiperpigmentação. A erupção é confinada às áreas expostas ao sol (Fig. 14-45). A reação pode ocorrer na primeira administração e desaparecer, quando o fármaco é interrompido.

As reações fotoalérgicas são menos comuns e não são relacionadas com a concentração. Elas ocorrem somente em uma pequena fração de pessoas expostas e podem se espalhar para envolver áreas que não foram expostas ao sol, possivelmente por um fenômeno de autossensibilização. Elas são uma forma de reação de hipersensibilidade retardada e surgem no prazo de 24 a 48 horas após o desafio antigênico. Elas ocorrem em áreas expostas ao sol e poupam as áreas submental e retroauricular e pálpebras superiores. Em raras ocasiões, a reação pode persistir por anos, mesmo sem nova exposição ao fármaco.



Figura 14-45 Erupção fototóxica. A exposição à luz do sol após o início da hidroclorotiazida resultou nesta intensa erupção localizada nas áreas expostas ao sol.

A onicólise (separação da placa da unha da sua base) pode ocorrer por fotossensibilidade a um fármaco e ocorreu com tetraciclinas, psoralenos e fluoroquinolonas.

Vasculite

A vasculite necrosante de pequenos vasos (púrpura palpável) pode ser precipitada por fármacos (Quadro 14-6). As lesões são mais frequentemente concentradas na parte inferior das pernas, mas podem ser generalizadas e envolver os rins, as articulações e o cérebro. Qualquer fármaco pode evocar a vasculite em um paciente predisposto.

Erupções linfomatoides por fármacos

Qualquer paciente que desenvolva um infiltrado linfoide atípico deve ter a etiologia baseada em fármaco, excluída antes de o diagnóstico de linfoma cutâneo ser feito. As lesões que se assemelham à micose fungoide foram relatadas com fenitoína (Dilantin), fenotiazinas, barbituratos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas H_1 e H_2, benzodiazepinas e antidepressivos.

Erupções de pele associadas a fármacos específicos

COMPLICAÇÕES CUTÂNEAS DOS AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS. Os agentes quimioterápicos do câncer afetam adversamente as células em rápida divisão. Estomatite, alopecia, onicodistrofia, celulite química, flebite e hiperpigmentação ocorrem com vários agentes. Eritema palmoplantar autolimitado, ocasionalmente com formação de bolha, foi relatado (ver anteriormente).

SÍNDROME DA HIPERSENSIBILIDADE A FÁRMACO. Esta síndrome tem um espectro variável de achados clínicos e laboratoriais: febre, erupção, linfadenopatia e hepatite (hepatomegalia e aumento no nível de aminotransferase sérica), com leucocitose e eosinofilia. Os três anticonvulsivantes mais comumente usados – fenitoína, fenobarbital e carbamazepina – podem produzir a reação. Outros fármacos também foram relatados. Reações cutâneas à fenitoína ocorrem em até 19% dos pacientes. Elas variam de erupções morbiliformes a eritroderma, eritema multiforme e necrólise epidermal. Uma pequena porcentagem de pacientes desenvolve uma síndrome de hipersensibilidade que se apresenta com uma erupção macular ou papular ou eritroderma e, raramente, pústulas. O resultado depende da severidade da injúria hepática e da presença de outras complicações. A reação é séria e pode resultar em morte. Esta síndrome pode possivelmente ser uma reação induzida por uma interação complexa entre vários herpesvírus (vírus Epstein Barr [EB], HHV-6, HHV-7 e citomegalovírus), respostas imunes antivirais e respostas imunes específicas para fármacos.



Capítulo 15



Infestações e Mordeduras



































CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Escabiose**
- **Pediculose**
- **Dermatite por lagartas**
- **Aranhas**
  - Aranha viúva-negra
  - Aranha-marrom reclusa
- **Carrapatos**
  - Doença de Lyme e Eritema crônico migratório
  - Febre maculosa e não maculosa das Montanhas Rochosas
  - Paralisia por picada de carrapato
  - Remoção de carrapatos
- **Doença da arranhadura do gato e enfermidades relacionadas**
  - Angiomatose bacilar
- **Mordeduras humanas e de animais**
- **Insetos com ferrão**
- **Insetos sugadores**
  - Pulgas
  - Miíases
  - Mosquitos
  - Percevejos
- **Erupção por larva *migrans***
- **Formigas**
  - Formiga-de-fogo
- **Dermatites associadas à natação**
- **Leishmaniose**

ESCABIOSE

A sarna humana é uma doença altamente contagiosa, causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Esse ácaro é um parasita restrito aos seres humanos. A escabiose não é, a princípio, uma doença sexualmente transmissível, mas a transmissão sexual é observada. Entre os indivíduos mais suscetíveis à infestação estão os homens que mantêm relações sexuais com outros homens. *PMID: 15608592* Não há evidências de que os ácaros possam transmitir o vírus da imunodeficiência humana.

A escabiose dissemina-se por residências e vizinhanças em que há alta frequência de contato interpessoal ou compartilhamento de objetos inanimados; a transmissão através de fômites é um fator importante em residências e na aquisição nosocomial da sarna. Cães e gatos podem ser infestados por organismos quase idênticos; estes podem, ocasionalmente, ser a fonte da infestação humana. No passado, a sarna era atribuída à má higiene. A maioria dos casos contemporâneos, porém, é observada em indivíduos de higiene adequada que convivem com um grande número de pessoas, como crianças em idade escolar. Indivíduos negros raramente adquirem sarna; a razão desse fenômeno é desconhecida. A escabiose é endêmica em muitos países subdesenvolvidos, sendo geralmente associada à superpopulação, baixos padrões socioeconômicos e má higiene.



Figura 15-1 *Sarcopte's scabiei* em uma preparação úmida com hidróxido de potássio (ampliado 40 vezes).

Características anatômicas, ciclo de vida e imunologia

CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS

O ácaro adulto tem 1/3 mm de comprimento e corpo oval e achatado, com sulcos, corrugações transversas e oito patas (Fig. 15-1). Os dois pares de pernas frontais apresentam estruturas de fixação ao hospedeiro em formato de garra, enquanto os dois pares traseiros terminam em cerdas caudais longas. O trato digestório preenche a maior parte do corpo, sendo facilmente observado quando o ácaro é encontrado em cortes histológicos transversos (Fig. 15-2, A).

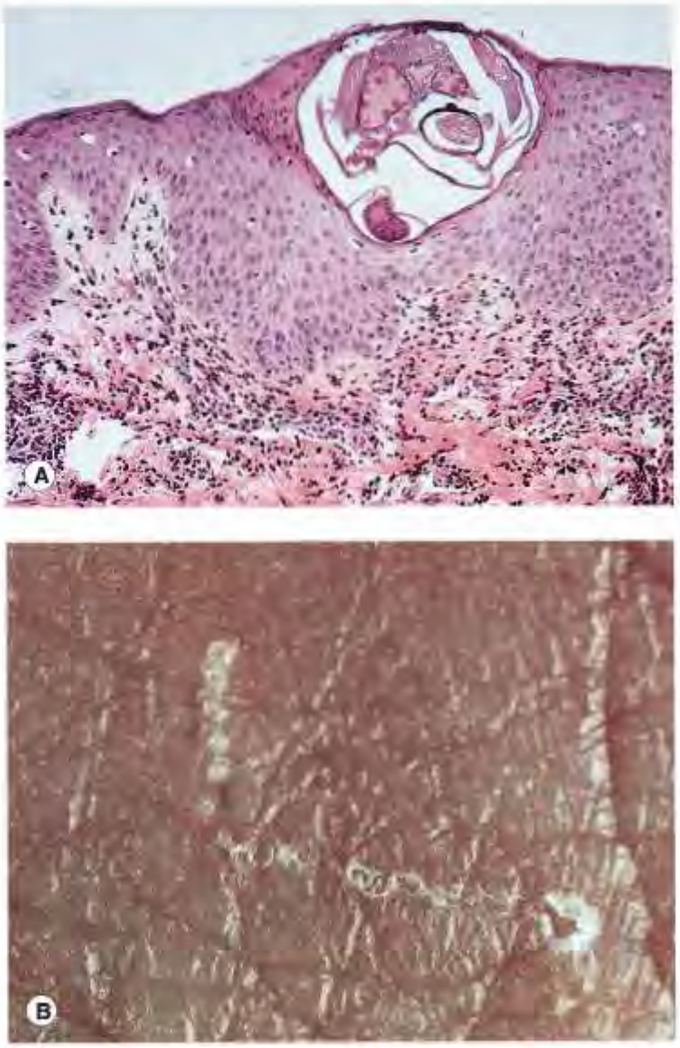


Figura 15-2 **A,** Corte transversal de um ácaro no estrato córneo. **B,** Túnel. O ácaro escava o estrato córneo (a camada morta e queratinizada da epiderme).

INFESTAÇÃO E CICLO DE VIDA. A infestação é iniciada quando uma fêmea fertilizada chega à superfície da pele. Em 1 hora, a fêmea escava um túnel no estrato córneo (camada morta e queratinizada) (Fig. 15-2, B). Durante os 30 dias do ciclo de vida do ácaro, esse túnel pode estender-se por alguns milímetros até poucos centímetros. Não há acometimento da epiderme subjacente, à exceção da sarna norueguesa queratótica, uma doença apresentada por pacientes deficientes mentais, imunossuprimidos ou idosos, nos quais há espessamento e descamação cutânea devido à presença de milhares de ácaros. Dois a três ovos são colocados por dia (Fig. 15-3), e os *dejetos* fecais (cíbalos) são depositados nos túneis, atrás da fêmea que avança. Os cíbalos são massas ovais, escuras, facilmente observadas juntamente com os ovos quando raspados dos túneis e examinados ao microscópio. Os cíbalos podem atuar como irritantes e ser responsáveis, em parte, pelo prurido. As larvas emergem, deixando as cascas dos ovos nos túneis, e atingem a maturidade em 14 a 17 dias. Os ácaros adultos copulam e repetem o ciclo. Portanto, 3 a 5 semanas após a infestação, há poucos ácaros presentes. Esse ciclo de vida explica por que os pacientes apresentam poucos sintomas, ou mesmo são assintomáticos, durante o primeiro mês após o contato com um indivíduo infestado. Após um determinado número de ácaros (geralmente inferior a 20) ter atingido a maturidade e se disseminado, por migração ou pelas escoriações realizadas pelo paciente, o prurido inicialmente localizado e discreto passa a ser intenso e generalizado.

IMUNOLOGIA. Uma reação de hipersensibilidade, e não uma resposta a corpo estranho, pode ser responsável pelas lesões, o que pode retardar o reconhecimento dos sintomas da sarna. Títulos elevados de IgE são observados em alguns pacientes com escabiose, associados à eosinofilia e reação de hipersensibilidade do tipo imediato a extrato preparado com fêmeas do ácaro. Os níveis de IgE caem em até 1 ano após a infestação. A eosinofilia retorna ao normal logo após o tratamento. O desenvolvimento muito mais rápido dos sintomas em caso de reinfestação sustenta a tese de que os sintomas e as lesões da sarna são resultantes de uma reação de hipersensibilidade.

Manifestações clínicas

A transmissão da escabiose ocorre através do contato cutâneo direto com um indivíduo infestado.

O ácaro pode sobreviver por dias em ambientes domésticos normais após deixar a pele humana. Em montagens microscópicas com óleo mineral, os ácaros podem sobreviver por até 7 dias.

O início da doença é insidioso. A princípio, os sintomas são discretos e atribuídos a uma picada de inseto ou à pele seca. O ato de coçar destrói os túneis e remove os ácaros, proporcionando alívio. O paciente fica confortável durante o dia, mas sente prurido à noite. O prurido noturno é altamente característico da sarna. O ato de coçar dissemina os ácaros para outras áreas e, após 6 a 8 semanas, a área localizada de irritação branda evolui para uma erupção disseminada intensamente pruriginosa.

As principais características das lesões são seu pleomorfismo e a tendência a permanecerem discretas e pequenas. As lesões primárias são rapidamente destruídas ao serem coçadas.

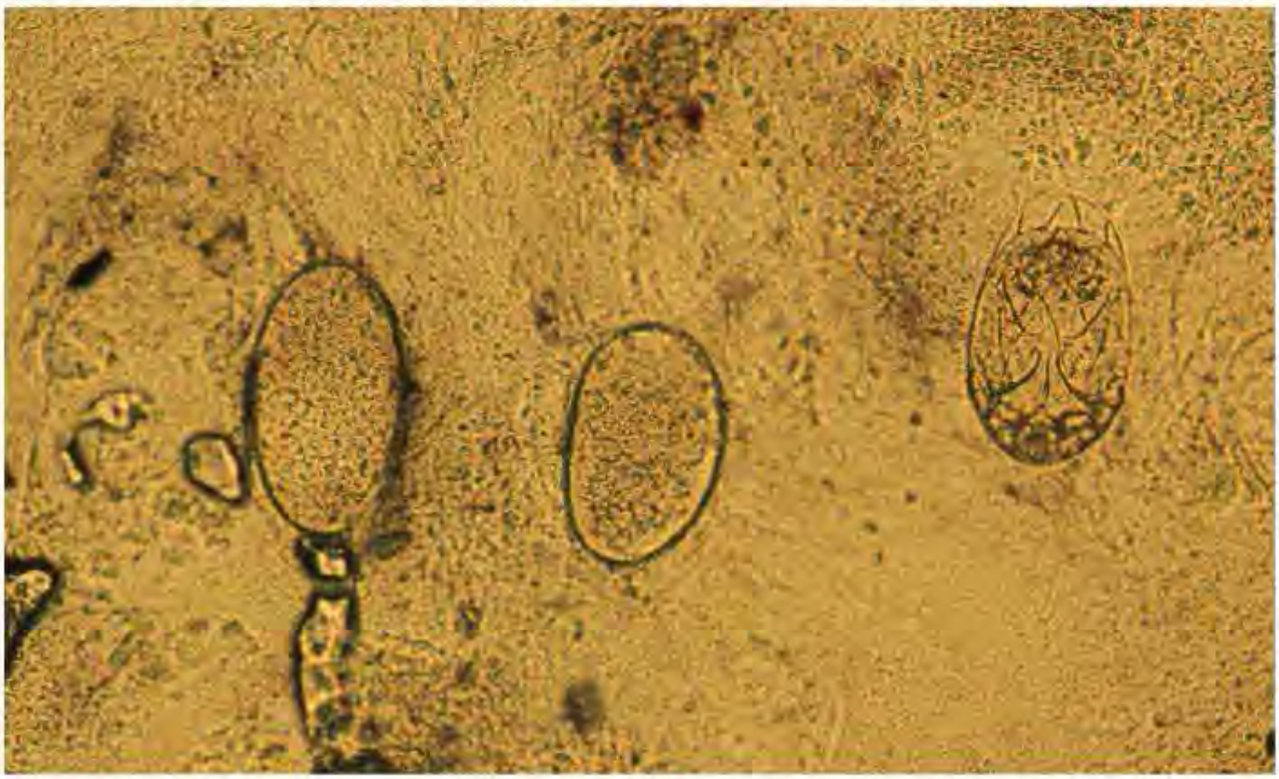


Figura 15-3 *Sarcoptes scabiei.* Ovos contendo ácaros. Preparação úmida com hidróxido de potássio (×40).

LESÕES PRIMÁRIAS

Os ácaros são encontrados em túneis e na borda de vesículas, mas raramente em pápulas.

TÚNEIS. Os túneis lineares, curvos ou em formato de S têm, aproximadamente, a mesma espessura que um fio de sutura número 2 e 2 a 15 mm de comprimento (Fig. 15-4). Sua coloração é rosada e são ligeiramente elevados. Uma vesícula, ou um ácaro, que pode parecer um ponto preto na extremidade do túnel, é frequentemente observado. O ato de coçar destrói os túneis; estes, portanto, não são vistos em alguns pacientes. Os túneis tendem a ser mais observados nos espaços interdigitais, nos pulsos, nas laterais das mãos e dos pés, no pênis, nas nádegas e, em crianças pequenas, nas palmas das mãos e plantas dos pés.



Figura 15-4 Os túneis causados pelo ácaro parecem trajetos curvos e são mais frequentemente observados nos espaços interdigitais e nos punhos.

VESÍCULAS E PÁPULAS. As vesículas são isoladas, pontuais e preenchidas por material seroso, não purulento. O fato de permanecerem discretas é um ponto importante na diferenciação da escabiose de outras doenças vesiculares, como a provocada pela Hera venenosa. As áreas com maior probabilidade de achado de vesículas intactas são os espaços interdigitais (Fig. 15-5). Nas crianças pequenas, as vesículas ou pústulas podem ser observadas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. Pápulas pequenas e discretas podem representar uma reação de hipersensibilidade e raramente contêm ácaros.

LESÕES SECUNDÁRIAS

As lesões secundárias são resultantes de infecções ou causadas pelo ato de coçar. Geralmente dominam o quadro clínico. Erosões pontuais são as lesões secundárias mais comumente observadas (Fig. 15-6). As pústulas são sinais de infecção secundária. Descamação, eritema e todos os estágios da inflamação eczematosa ocorrem em resposta à escoriação ou à irritação provocada por tentativas extremas de automedicação. Os nódulos são observados em áreas cobertas, como nádegas, virilhas, escroto, pênis e axilas. Pápulas e nódulos indolentes, eritematosas, de 2 a 10 mm de diâmetro, ocasionalmente apresentam superfícies ligeiramente erodidas, principalmente na glande do pênis (Fig. 15-7). Os nódulos



Figura 15-5 Escabiose. Diminutas vesículas e pápulas nos espaços interdigitais e no dorso da mão.



Figura 15-6 Escabiose. A infestação das palmas das mãos e das plantas dos pés é comumente observada em crianças. Todas as lesões vesiculosas se romperam.

ESCABIOSE — LESÕES GENITAIS



Figura 15-7 **A,** Os genitais e a virilha apresentam inflamação aguda e infestação disseminada. **B,** Pápulas erodidas na glande são um sinal bastante característico de sarna. **C,** Infestação do pênis e do escroto. Pápulas extensas ainda são observadas após a instituição do tratamento adequado e, ocasionalmente, requerem a administração intralesional de corticosteroides.

podem persistir por semanas a meses após a erradicação dos ácaros. Essas lesões podem ser decorrentes da persistência de antígenos acarinos.

DISTRIBUIÇÃO

As lesões da escabiose são caracteristicamente encontradas nos espaços interdigitais, nos pulsos, nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos, nas laterais das mãos e dos pés, nas axilas, nas nádegas, na área da cintura e no tornozelo (Figs. 15-8 e 15-9). Nos homens, o pênis e o escroto são geralmente acometidos; nas mulheres, as mamas, incluindo a aréola e o mamilo, podem ser infestadas. As lesões, geralmente vesiculosas ou pustulosas, podem ser numerosas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés de crianças pequenas. Nesses indivíduos, o couro cabeludo e a face, raramente acometidos em adultos, são, às vezes, infestados.

O número e o tipo de lesão, assim como a extensão do acometimento, são bastante variáveis entre os pacientes. Alguns pacientes apresentam poucas vesículas pruriginosas nos espaços interdigitais logo no início da doença. Nesses estágios iniciais, muitos pacientes tentam a automedicação e são encorajados pelo alívio obtido com o uso de loções antipruriginosas de venda livre. Os corticosteroides tópicos proporcionam grande alívio, mas mascaram a progressão da doença, suprimindo a inflamação. O retardo na instituição do tratamento adequado permite que a erupção se estenda a todas as áreas caracteristicamente acometidas, assim como o tronco, os braços, as pernas e, às vezes, a face. O acometimento extenso é frequentemente acompanhado por eritema, descamação e infecção. Em lactentes e crianças, a sarna difusa é observada com mais frequência do que em adultos. Os sintomas são variáveis, de períodos de prurido noturno ao ato de coçar constante e frenético. A escabiose não tratada pode perdurar por meses ou anos.

LACTENTES E CRIANÇAS PEQUENAS

Em lactentes e crianças pequenas, mais frequentemente do que em adultos, o acometimento é disseminado. Isso pode ocorrer devido a não suspeita do diagnóstico, retardando a instituição da terapia adequada; enquanto isso, medicamentos para resolução de outras causas suspeitas do prurido, como pele seca, eczema e infecção, são administrados. Ocasionalmente, há acometimento da face e do couro cabeludo, algo raro em adultos. Nas palmas das mãos e plantas dos pés, o achado de vesículas é comum; esse é um sinal altamente característico da escabiose em lactentes e crianças pequenas (Fig. 15-6). O eczema e o impetigo secundários são comumente observados, mas os túneis são de difícil visualização. Nódulos podem ser vistos nas axilas e na área recoberta pela fralda.

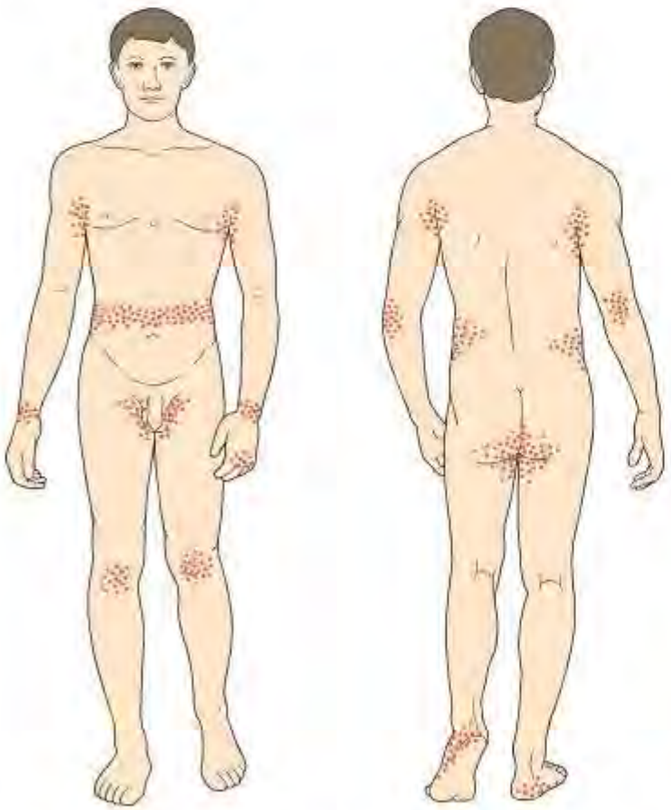


Figura 15-8 Escabiose. Distribuição das lesões.



Figura 15-9 Escabiose difusa em uma criança. A face não foi acometida. As lesões são mais numerosas nas axilas, no tórax e no abdome.

IDOSOS

Pacientes idosos podem apresentar poucas lesões cutâneas, mas altamente pruriginosas. A menor imunidade associada ao envelhecimento pode permitir a multiplicação e a sobrevivência do ácaro em grande número. Esses pacientes apresentam poucas lesões cutâneas, à exceção das escoriações, pele seca e descamação, mas são acometidos por prurido intenso. Por fim, há o aparecimento de pápulas e nódulos que podem se multiplicar. Populações inteiras de asilos podem ser infestadas (ver a seção sobre Tratamento e Manejo). Um raspado de pele, de qualquer área de descamação, pode mostrar inúmeros ácaros em todos os estágios de desenvolvimento.

SARNA CROSTOSA (NORUEGUESA)

O termo sarna norueguesa foi primeiramente usado em 1848 para descrever uma extensa infestação por escabiose em pacientes com hanseníase. Em pacientes com sarna crostosa, as lesões tendem a acometer as mãos e os pés com crostas assintomáticas, em vez das características pápulas e vesículas inflamatórias (Fig. 15-10). O material é espesso, subungueal e queratótico; observa-se também distrofia ungueal. Os dedos e locais de trauma podem apresentar formações similares a verrugas. Descamações acinzentadas e crostas espessas podem ser encontradas no tronco e nos membros. A descamação da pele da face também pode ser observada. Os cabelos podem cair em profusão. A sarna crostosa é observada em indivíduos com doenças neurológicas ou mentais (principalmente a síndrome de Down), demência senil, doenças nutricionais, doenças infecciosas, leucemia e imunossupressão (como pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida). O prurido pode ser ausente ou intenso. A perda de imunidade e a indiferença ao prurido foram sugeridas como razões para o desenvolvimento desse quadro clínico distinto. O exame com óleo mineral ou hidróxido de potássio das crostas mostra inúmeros ácaros em todos os estágios de desenvolvimento.



Figura 15-10 A sarna crostosa ou norueguesa é uma variante em que há milhares de ácaros, mas pouco prurido.

Diagnóstico

O diagnóstico é suspeito quando túneis são encontrados ou o paciente apresenta os sintomas típicos da doença, com lesões e distribuição características (Quadro 15-1). Em um relato da região subsaariana, a presença de prurido intenso e de lesões visíveis, associada ao acometimento de pelo menos dois locais caracteristicamente envolvidos na sarna ou a existência de outro morador da residência com prurido, tem 100% de sensibilidade e 97% de especificidade no diagnóstico da doença. *PMID: 15550260* Um diagnóstico definitivo é estabelecido quando qualquer um dos produtos a seguir é obtido dos túneis ou vesículas e identificado à microscopia: ácaros, ovos, casca de ovos (ovos eclodidos) ou fezes (cíbalos). Cerca de cinco a 15 ácaros fêmeas vivem em um indivíduo infectado pela sarna clássica. O não achado do ácaro é comum e não descarta o diagnóstico de sarna. Centenas ou milhares de ácaros podem ser observados na variante crostosa. Nesses pacientes, os parasitas são facilmente encontrados.

Quadro 15-1 **Sinais e Sintomas de Sarna**

Nódulos no pênis e no escroto
Presença de erupção cutânea por 4 a 8 semanas que, repentinamente, piora
Pústulas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés de bebês
Prurido noturno
Prurido generalizado e intenso
Erosões pontuais e crostas nas nádegas
Vesículas nos espaços interdigitais
Erupção difusa, poupando a face
Os pacientes melhoram, e depois pioram, após o tratamento com corticosteroides tópicos
A erupção cutânea é observada em vários membros da mesma família
Os pacientes (principalmente bebês) desenvolvem erupções mais extensas após o tratamento com antibióticos e medicamentos tópicos



Figura 15-11 A tinta de uma caneta hidrográfica penetrou a pele, evidenciando uma escavação. A tinta é retida após a superfície ser limpa com álcool.

IDENTIFICAÇÃO DOS TÚNEIS

Inicialmente, as áreas mais propensas a conter túneis são observadas. Para melhorar a visualização, a superfície da pele deve ser tocada com uma gota de óleo mineral ou de imersão ou tinta preta ou azul, que pode ser proveniente de uma caneta hidrográfica (o método da tinta cora o túnel; a tinta presente na superfície da pele pode ser removida com um chumaço de algodão embebido em álcool). O túnel absorve a tinta, sendo observado como uma linha escura (Fig. 15-11). As lesões acentuadas são delicadamente raspadas com uma lâmina de bisturi número15 e transferidas para uma lâmina de microscopia, para exame.

OBTENÇÃO DE AMOSTRAS E PREPARO DE LÂMINAS

Existem diversas técnicas para obtenção de material diagnóstico. Na maioria dos casos, amostras da lesão suspeita podem ser facilmente obtidas, através do raspado com uma lâmina de bisturi número15 e a transferência do material para uma lâmina de microscopia, para exame direto.

MONTAGENS COM ÓLEO MINERAL. Uma gota de óleo mineral pode ser colocada sobre a lesão suspeita antes da remoção. Os raspados de pele aderem, as fezes são preservadas e o ácaro permanece vivo e móvel no óleo transparente. As células escamosas não se separam quando aquecidas na montagem com óleo, e ácaros sob grupamentos celulares podem não ser observados.

PREPARADOS COM HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO. Os raspados são transferidos diretamente para uma lâmina de vidro; uma gota de hidróxido de potássio é adicionada e uma lamínula colocada sobre a preparação. Caso o material diagnóstico não seja encontrado, a preparação é levemente aquecida e a lamínula é pressionada, separando as células escamosas. As fezes permanecem intactas por curtos períodos, mas podem ser rapidamente dissolvidas pelo aquecimento. A obtenção de biopsias de pele é raramente necessária para estabelecer o diagnóstico.

FITA ADESIVA. Aplique, com firmeza, o lado adesivo da fita sobre a pele. A fita é, então, removida e transferida diretamente para uma lâmina de microscopia, fixando a parte aderida separada da camada córnea da pele à lâmina.

Esse método é simples e útil para o diagnóstico da infestação grave por sarna em unidades de cuidado prolongado de pacientes, nas quais o raspado das lesões, às vezes, não é praticável. *PMID: 16908942*

Tratamento e manejo

PERMETRINA

A permetrina a 5% (Elimite® creme, na América do Norte e Kwell no Brasil) é uma piretrina sintética que apresenta toxicidade mamífera extremamente baixa. É a droga de escolha no tratamento da sarna em crianças e adultos de todas as idades, incluindo gestantes e mulheres em lactação. Estudos mostram que as taxas de cura são similares ou melhores do que as obtidas com lindano. Uma menor sensibilidade à permetrina foi documentada. Diz-se que uma aplicação é eficaz, mas um segundo tratamento, 1 semana após o primeiro, é a prática-padrão. A preparação de permetrina de venda livre (Nix®) tem potência menor (1%) e é ineficaz contra a sarna. Diferentemente do lindano, a permetrina é absorvida de forma insignificante (2%) e, a seguir, é rapidamente degradada.

LINDANO

Lindano é o nome genérico do hexacloreto de γ-benzeno, um composto quimicamente similar a um agrotóxico, também denominado lindano. É um estimulante do sistema nervoso central que produz convulsões e morte do ácaro da sarna. O lindano é comercializado sob o nome Kwell® na América do Norte, sendo proibido pela ANVISA no Brasil. O lindano genérico também pode ser encontrado. O lindano é comercializado como creme, xampu ou loção. A não agitação do frasco pode fazer com que a concentração de lindano dispensada seja inadequada. Há relatos de resistência ao lindano. Um segundo tratamento, 1 semana após a primeira aplicação, é a prática-padrão. Um exame de acompanhamento, após 2 a 4 semanas, é recomendado. Aproximadamente 10% do lindano é absorvido pela pele intacta. O lindano acumula-se no tecido adiposo e se liga ao tecido cerebral. O prurido pode persistir por semanas. Além disso, aplicações não prescritas podem ser perigosas quando não há evidência de infestação persistente. O uso de lindano deve ser evitado em crianças com menos de 2 anos de idade, gestantes ou mulheres em lactação e pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana ou acometidos pela síndrome da imunodeficiência adquirida. Crianças que apresentam doenças cutâneas graves e subjacentes são mais suscetíveis à intoxicação. Essa suscetibilidade também é observada em crianças prematuras, emaciadas ou desnutridas e naquelas com histórico de convulsão. O lindano não é mais comercializado no Reino Unido e na Austrália.

TÉCNICA PARA APLICAÇÃO DE PERMETRINA OU LINDANO. Em crianças, creme ou loção são aplicados em todas as superfícies corpóreas abaixo da face e pescoço. Pacientes com sarna recidivante ou idosos devem ser tratados da cabeça (incluindo o couro cabeludo) aos pés. Uma quantidade de aproximadamente 30 g é geralmente adequada ao tratamento de adultos. O medicamento deve ser reaplicado nas mãos caso estas sejam lavadas. As unhas devem ser mantidas curtas, com aplicação vigorosa do produto sob elas, com auxílio de uma escova de dente. O banho quente com sabão não é necessário antes da aplicação. A umidade aumenta a permeabilidade da epiderme, aumentando as chances de absorção sistêmica. Caso o paciente tenha tomado banho antes da administração de lindano, deve-se permitir a completa secagem da pele para evitar uma absorção excessiva. Os adultos devem se banhar 12 horas após a aplicação, e os lactentes 8 a 12 horas depois. Uma aplicação, de qualquer um dos medicamentos, é considerada adequada. Muitos clínicos preferem prescrever duas aplicações, com 1 semana de intervalo. Deve-se informar aos pacientes que a continuação do prurido por dias ou semanas após o tratamento é normal e que a aplicação do medicamento geralmente não é necessária, piorando o prurido, por provocar irritação. Lubrificantes suaves podem ser aplicados para aliviar o prurido.

BENZOATO DE BENZILA

A loção a 25% é a preparação mais comumente encontrada. Nos países em desenvolvimento, o programa-padrão é composto por um banho com sabonete de monossulfiram, seguido pela aplicação da loção de benzoato de benzila em todo o corpo abaixo do pescoço, com repetição por 3 a 5 dias consecutivos. As taxas de cura relatadas variam de 50% a mais de 80%. O benzoato de benzila pode provocar dermatite por irritação, principalmente na área genital e na face. Não há evidências da ocorrência de efeitos nocivos ao feto em gestantes. O benzoato de benzila não é mais comercializado nos Estados Unidos.

CROTAMITON (EURAX® LOÇÃO)

A toxicidade do crotamiton é desconhecida. As taxas de cura relatadas para a aplicação 1 vez ao dia, por 2 a 5 dias, vão de 50% a 100%. O crotamiton pode apresentar propriedades antipruriginosas, mas estas têm sido questionadas.

ENXOFRE

O enxofre tem sido usado no tratamento da escabiose há mais de 150 anos. O farmacêutico mistura 6% (entre 5% e 10%) de enxofre precipitado em uma base de vaselina ou creme. O composto é aplicado em todo o corpo abaixo do pescoço, 1 vez ao dia durante 3 dias. O paciente é instruído a tomar banho 24 horas após a aplicação. Esse modo de aplicação do enxofre é altamente eficaz, mas esses preparados são pegajosos, têm odor desagradável, mancham e provocam secura da pele. Acredita-se que o enxofre em vaselina é seguro em crianças com menos de 2 meses de idade e em mulheres gestantes ou em lactação.

IVERMECTINA

A ivermectina é usada em pacientes que não respondem à terapia tópica, idosos, pacientes com eczema generalizado e que não podem tolerar ou aderir ao tratamento tópico. As taxas de cura são maiores quando a ivermectina é associada a escabicidas tópicos. Uma única dose de ivermectina (200 µg/kg) é relatada como sendo 70% a 80% eficaz no tratamento da escabiose. As taxas de cura aumentam para 95%, caso uma segunda dose de ivermectina seja administrada após 2 semanas. A dose única padrão é de 2 comprimidos de Stromectol® (no Brasil, Revectina ou Ivermec) 6 mg para um indivíduo de 70 kg. É importante administrar a dose segundo o peso, e aumentá-la em indivíduos obesos.

Quadro 15-2 **Manejo de Epidemias de Sarna em Sanatórios**

1. Educação de pacientes, membros da equipe, familiares e visitantes frequentes sobre a sarna e a necessidade de cooperação com o tratamento.
2. Aplicação de escabicida em todos os pacientes, membros da equipe e seus contactantes e visitantes frequentes, sintomáticos ou não. Tratamento de familiares sintomáticos de membros da equipe ou de visitantes frequentes.
3. Lavagem com água quente (ou a seco) de toda a roupa de cama e vestimentas utilizadas nas últimas 48 horas.
4. Limpeza das camas e dos pisos com agentes de rotina, imediatamente antes da remoção do escabicida.
5. Reexame para detecção de insucesso terapêutico em 1 a 4 semanas.

PROGRAMAS DE ERRADICAÇÃO EM ASILOS

Em asilos, a escabiose é um problema. A gravidade é maior do que a observada em ambulatórios. A face e o couro cabeludo podem ser acometidos, e diversos tratamentos podem ser necessários. O primeiro problema é o estabelecimento correto do diagnóstico. Nos idosos, a apresentação da sarna é atípica, com poucas lesões além de escoriações, pele seca e descamação, mas o prurido é intenso. As lesões localizam-se nas costas e nas nádegas, e não nos espaços interdigitais, axilas e virilha. Um plano para erradicação da escabiose em asilos é mostrado no Quadro 15-2.

MANEJO DAS COMPLICAÇÕES

INFLAMAÇÃO ECZEMATOSA E PIODERMITE. Os pacientes com sinais de infecção devem ser submetidos à antibioticoterapia sistêmica para tratamento de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Um corticosteroide tópico de grupo V pode ser aplicado 3 vezes ao dia em todas as lesões eritematosas e descamativas, por 1 a 2 dias antes da aplicação de lindano.

PRURIDO PÓS-ESCABIOSE. O prurido pode persistir por semanas após o tratamento, sendo atribuído à resposta de hipersensibilidade a ácaros mortos ou produtos acarinos.

O prurido geralmente diminui, de forma substancial, 24 horas após o tratamento e depois diminui gradativamente durante os 7 a 14 dias subsequentes. Os pacientes que apresentam prurido persistente podem ser tratados com anti-histamínicos orais e, em caso de presença de inflamação, com corticosteroides tópicos. O prurido intratável responde à administração, por um curto período de tempo, de corticosteroides por via oral.

ESCABIOSE NODULAR. Lesões nodulares persistentes, mais comumente encontradas no escroto, são tratadas por meio da aplicação intralesional de corticosteroides (p. ex., acetonido de triancinolona [Kenalog®] 10 mg/ml, nos EUA e Triamcil 20mg/ml no Brasil).

MANEJO AMBIENTAL. O casal e todos os membros da família, habitantes da mesma residência, devem ser tratados. A disseminação da escabiose pode ocorrer por meio de objetos inanimados. Ácaros vivos foram recuperados de amostras de poeira, cadeiras e roupas de cama de pacientes com sarna em até 96 horas após o isolamento do hospedeiro. A roupa que tocou a pele infectada deve ser lavada. Todo o vestuário, toalhas e roupas de cama que tocaram a pele devem ser lavados (no ciclo normal da máquina). Não é necessário lavar novamente a roupa limpa que ainda não foi vestida. Roupas de cama, assoalhos e cadeiras devem ser aspirados e limpos. É especialmente importante limpar, de forma meticulosa, os quartos de pacientes confinados em quartos individuais em instituições de cuidado prolongado.

Escabiose em instituições de cuidado prolongado

Em asilos, a escabiose pode ser bastante problemática. A equipe, os familiares e os pacientes preocupam-se com questões sobre o



Figura 15-12 Piolho corporal. O maior dos três piolhos que infestam humanos.



Figura 15-13 O chato apresenta corpo curto e grandes garras, usadas para se prender ao pelo.

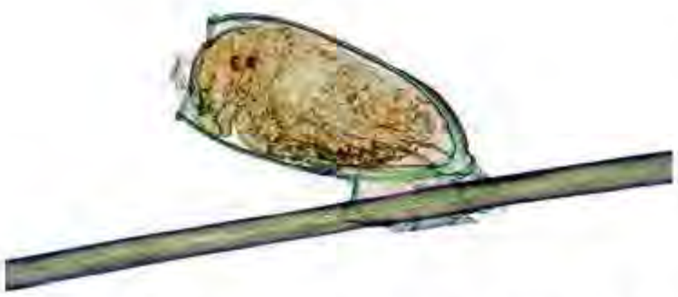


Figura 15-14 Ovo de piolho (lêndea), cimentado à haste pilosa.

tratamento, a origem da infestação, a higiene e a possibilidade de comunicação. Todos ficam tensos. O diagnóstico é frequentemente difícil.

DIAGNÓSTICO. É importante confirmar o diagnóstico microscopicamente antes de comprometer grandes somas em dinheiro com o tratamento. O diagnóstico da escabiose deve ser aventado em qualquer residente de asilo que apresenta prurido generalizado e inexplicado. A apresentação clínica da sarna pode variar em indivíduos idosos, imunocomprometidos ou com deficiências cognitivas. Lesões eritematosas e papuloescamosas são encontradas, predominantemente no tronco. A ausência de prurido é comum.

PEDICULOSE

A infestação por piolhos é denominada pediculose. Os piolhos são transmitidos pelo contato pessoal próximo ou com objetos como pentes, chapéus, vestuário e roupas de cama. A infestação é geralmente assintomática e não associada à doença grave. Os piolhos não podem pular ou voar. Animais de estimação não são vetores. O diagnóstico é estabelecido pela visualização dos piolhos ou de seus ovos. O tratamento com lindano, permetrina, piretrinas e malation é utilizado, mas a resistência a todos os medicamentos foi documentada em diversos países.

Biologia e ciclo de vida

Os piolhos são parasitas restritos aos seres humanos e não podem sobreviver fora de seus hospedeiros por mais de 10 dias (adultos) ou 3 semanas (ovos fertilizados). As taxas de sobrevida reais podem ser ainda menores. Os piolhos são denominados ectoparasitas, pois vivem sobre o corpo, e não em seu interior. São classificados como insetos por apresentarem seis patas. Três tipos de piolhos infestam os seres humanos: *Pediculus humanus* var. *capitis* (piolho da cabeça), *Pediculus humanus* var. *corporis* (piolho do corpo) e *Phthirus pubis* (piolho púbico ou chato). Os três apresentam características anatômicas similares. São insetos pequenos (menos de 2 mm), achatados e desprovidos de asas, com seis pernas localizadas na região anterior do corpo, diretamente atrás da cabeça. As patas terminam em garras afiadas, que são adaptadas à alimentação e permitem que o piolho se agarre firmemente aos pelos, cabelos e roupas. O piolho do corpo é o maior e tem formato similar ao piolho da cabeça (Fig. 15-12). O chato é o menor; seu corpo é curto e ovalado, com garras proeminentes, similares às de caranguejos (Fig. 15-13).

Os piolhos alimentam-se, aproximadamente, 5 vezes ao dia, pinçando a pele com suas garras, injetando a saliva irritante e sugando o sangue. Eles não ficam ingurgitados como os carrapatos, mas, após a alimentação, apresentam coloração avermelhada, devido à ingestão de sangue; sua cor é uma característica que os identifica. As fezes dos piolhos podem ser observadas como pequenas partículas avermelhadas. A saliva e, possivelmente, as fezes, podem provocar uma reação de hipersensibilidade e inflamação. Os piolhos são ativos e podem se deslocar com facilidade, o que explica sua fácil transmissão. O ciclo de vida, de ovo a ovo, tem duração de cerca de 1 mês.

LÊNDEAS

As fêmeas põem aproximadamente seis ovos, ou lêndeas, todos os dias, por até 1 mês, e depois morrem. A lêndea é incubada, eclode em 8 a 10 dias e atinge a maturidade em aproximadamente 18 dias. As lêndeas têm cerca de 0,8 mm de comprimento e são firmemente aderidas às hastes pilosas, próximas à pele, para adquirir a temperatura adequada à incubação (Fig. 15-14). A remoção das lêndeas das hastes pilosas é muito difícil.

Manifestações clínicas

PEDICULOSE DA CABEÇA

O piolho da cabeça infesta, de forma eficaz, apenas a cabeça humana, sendo distinto do piolho do corpo e do chato. A infestação por piolhos no couro cabeludo é mais comum em crianças. Mais meninas do que meninos são acometidos; afro-descendentes raramente apresentam piolhos da cabeça. Os piolhos são encontrados em qualquer local do corpo cabeludo, mas são mais comumente observados na parte de trás da cabeça e do pescoço e atrás das orelhas (Fig. 15-15). O paciente comum apresenta menos de 20 piolhos adultos. Menos de 5% dos pacientes apresentam mais de 100 piolhos no couro cabeludo. O ato de coçar provoca inflamação e infecção bacteriana secundária, com pústulas, crostas e adenopatia cervical. A sensibilização à toxina, às fezes ou aos constituintes do piolho possui duração de 3 a 8 mese, sendo a causa do prurido. A adenopatia cervical posterior sem doença óbvia é característica da infestação por piolhos. Os cílios podem ser acometidos, causando eritema e aumento de volume. O exame da porção posterior do couro cabeludo mostra poucos organismos adultos, mas muitas lêndeas. As lêndeas são aderidas ao cabelo, enquanto as descamações seborreicas são facilmente movimentadas pela haste pilosa. Fora de seus hospedeiros humanos, os piolhos da cabeça podem sobreviver por cerca de 3 dias; as lêndeas sobrevivem por 10 dias. A fonte primária de transmissão é o contato direto com uma pessoa infestada, mas a transmissão por fômites (chapéus, escovas, pentes, fones de ouvido, roupas de cama, móveis) é comum. Esses piolhos não são portadores ou transmissores de qualquer doença humana.



Figura 15-15 Pediculose capilar. Infestação maciça com piodermite secundária.

PEDICULOSE CORPORAL

A infestação pelo piolho do corpo é incomum. O tifo, a febre recorrente e a febre das trincheiras são disseminados pelo piolho do corpo durante o tempo quente e em países subdesenvolvidos. A pediculose corporal é uma doença relacionada à má higiene. O piolho do corpo vive e faz a oviposição em costuras de roupas, retornando à superfície cutânea apenas para se alimentar. Esses insetos correm e se escondem quando perturbados, sendo raramente observados. O piolho corporal induz prurido, que leva ao ato de coçar e ao desenvolvimento de infecções secundárias.



Figura 15-16 Infestação dos cílios. A infestação por *P. pubis* pode ser observada com ambos, parasitas e seus ovos aderidos aos cílios.

INFESTAÇÃO DE CÍLIOS. A infestação dos cílios é observada quase que exclusivamente em crianças. Os piolhos são adquiridos de outras crianças ou de um adulto infestado por chatos. A infestação dos cílios pode induzir blefarite com prurido palpebral, descamação, formação de crostas e/ou secreção purulenta. A infestação dos cílios pode ser um sinal de abuso sexual na infância (Fig. 15-16).

PEDICULOSE PÚBICA

Os piolhos púbicos são o problema sexualmente transmitido mais conhecido. Até 30% dos indivíduos infestados por esses piolhos apresentam pelo menos mais uma doença sexualmente transmitida. A chance de aquisição de piolhos púbicos após uma exposição a um parceiro infestado é superior a 90%, enquanto a chance de contrair sífilis ou gonorreia em uma exposição a um parceiro infectado é de aproximadamente 30%. Indivíduos negros são acometidos com a mesma frequência de brancos. Os pelos púbicos são o local mais comum de infestação (Fig. 15-17), mas os piolhos frequentemente se disseminam para os pelos do ânus. Em pessoas com muitos pelos, os piolhos podem se disseminar pela parte superior das coxas, área abdominal, axilas, tórax e barba. Adultos infestados podem transmitir os piolhos púbicos para os cílios de crianças.

A maioria dos pacientes se queixa de prurido. Muitos sabem que há algo na virilha, mas não estão familiarizados com a doença e nunca viram piolhos. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam pouca inflamação, mas aqueles que não procuram ajuda a tempo podem desenvolver inflamação e infecção disseminadas na virilha, acompanhadas por adenopatia regional. Ocasionalmente, máculas cinza-azuladas (máculas cerúleas), de 1 a 2 cm de tamanho, são observadas na virilha e em locais distantes da infestação. Sua causa não é conhecida, mas podem representar pigmento hemático alterado.

Diagnóstico

Há suspeita de piolhos quando o paciente se queixa de prurido em uma área localizada, sem erupções aparentes. Os piolhos da cabeça e da região púbica são observados ao exame cuidadoso dos fios de cabelo ou pelos; esses insetos não são vistos ao exame simples. O achado de lêndeas não indica a infestação ativa. As lêndeas podem persistir por meses após o tratamento eficaz. Ovos viáveis residem a 0,6 cm do couro cabeludo.

PENTES

O ato de pentear o cabelo com pentes finos é eficaz na detecção e remoção de piolhos vivos. O pente é inserido tocando o couro cabeludo e, então, firmemente puxado para baixo. Os dentes do pente devem estar a uma distância de 0,2 a 0,3 mm uns dos outros para poderem pegar os piolhos. Todo o cabelo deve ser penteado pelo menos 2 vezes; o pente deve ser examinado, à procura dos insetos, a cada passagem. Geralmente leva 1 minuto para encontrar o primeiro piolho.

Os piolhos e as lêndeas podem ser facilmente visualizados à microscopia. Lêndeas vivas fluorescem e são detectadas com facilidade durante o exame com lâmpada de Wood, uma técnica



Figura 15-17 Pediculose púbica. Infestação muito intensa, com inúmeros piolhos e lêndeas na área púbica. O paciente desconhecia a infestação.

bastante útil ao exame rápido de grandes grupos de crianças. As lêndeas que contêm piolhos não nascidos fluorescem em branco. Lêndeas vazias apresentam fluorescência acinzentada.

Tratamento

PIOLHOS DA CABEÇA, DO CORPO E PÚBICOS

A permetrina a 1% ou o malation compõem o tratamento de primeira linha.

A resistência a todos os medicamentos tópicos foi documentada. Nos Estados Unidos, alguns piolhos da cabeça tornaram-se resistentes à aplicação de lindano a 1%, Nix® e piretrinas. O Ovide® foi o único pediculicida que não se tornou menos eficaz naquele país. Os inseticidas matam os piolhos e as lêndeas. Um pente de dentes finos deve ser usado 1 ou 2 dias depois da última aplicação de inseticida, para confirmar o sucesso do tratamento. A presença de piolhos vivos (móveis) de todos os tamanhos sugere resistência ao tratamento, enquanto o achado de um único piolho de tamanho adulto sugere reinfestação. O uso semanal do pente é recomendado por diversas semanas após a cura. Membros da família e indivíduos em contato próximo com o paciente devem ser examinados e, se necessário, tratados. A limpeza ambiental é, provavelmente, desnecessária, embora pentes e escovas devam ser lavados em água quente.

PERMETRINA. A permetrina é o tratamento de venda livre mais eficaz. Esse medicamento paralisa os nervos responsáveis pela respiração do piolho. Quando imersos em água, os piolhos podem fechar suas vias aéreas por 30 minutos. Todos os inseticidas, portanto, devem ser colocados sobre os cabelos secos. O creme *rinse* (Nix®) é aplicado no couro cabeludo após o cabelo ter sido lavado com xampu e seco. A medicação é removida com água, após 10 minutos. A permetrina não é 100% ovicida, e taxas de cura mais altas podem ser obtidas através da segunda aplicação, 1 semana após o primeiro tratamento. Ovos em desenvolvimento não apresentam sistema nervoso central durante os 4 primeiros dias de vida. Inseticidas que agem no metabolismo do tecido neural devem apresentar atividade residual para serem ovicidas. A eficácia clínica da permetrina é de 95%. As taxas de cura do lindano e da permetrina são inferiores a 90%. A permetrina, ao contrário da piretrina e de todos os demais medicamentos tópicos, permanece ativa por 2 semanas, sendo detectável nos pelos e cabelos por 14 dias. Os cremes *rinses* e xampus condicionantes recobrem os cabelos e protegem os piolhos do inseticida. Esses produtos não devem ser usados por 2 semanas após o tratamento com permetrina. Os pacientes que não respondem a este tratamento podem ser submetidos a medicamentos prescritos (permetrina a 5%; Elimite®). O produto é usado durante a noite, sob uma touca de banho.

PIRETRINA. A piretrina (RID®, A-200®, R&C®) é comercializada em forma líquida, gel e xampu. Os xampus são aplicados até a formação de espuma, enxaguados e removidos em 5 minutos. As loções são usadas no tratamento de infestações corpóreas e púbicas. São aplicadas por toda a área afetada e removidas após 10 minutos. O tratamento deve ser repetido em 7 a 10 dias. A piretrina não mata todas as lêndeas e não apresenta atividade residual. É usada uma segunda vez, 1 semana após a primeira aplicação.

MALATION (OVIDE®). O malation tem ação pediculicida e ovicida rápida, sendo usado no tratamento de infestações resistentes às piretrinas e à permetrina. O malation liga-se aos pelos e cabelos e apresenta atividade residual. Um único tratamento é geralmente suficiente. A loção é aplicada nos cabelos secos, até que estes e o couro cabeludo estejam úmidos. Não precisa ser aplicado nas extremidades de cabelos longos, abaixo da altura do colarinho. O produto é deixado por 8 a 12 horas e, então, removido, através de lavagem. As lêndeas são removidas com um pente. O tratamento é repetido em 7 a 9 dias, caso ainda haja presença de piolhos. O preparado alcoólico Ovide® é inflamável até estar seco. O malation é vendido sob prescrição médica nos Estados Unidos, mas é de venda livre no Reino Unido. Um xampu a 1% é comercializado fora dos Estados Unidos. É aplicado no couro cabeludo e lavado após 10 minutos; a aplicação é repetida em 1 semana. Seu uso não é recomendado em bebês e neonatos.

OUTROS. A fenotrina, a dimeticona e o carbaril são outros medicamentos tópicos eficazes.

LINDANO. O xampu de lindano a 1% é indicado para pacientes que não respondem aos medicamentos previamente listados ou são intolerantes a outros tratamentos pediculicidas. A resistência de piolhos ao lindano foi relatada.

IVERMECTINA. A ivermectina provoca paralisia e morte dos piolhos. A droga apresenta ação seletiva contra parasitas, sem efeitos sistêmicos em mamíferos. Uma única dose oral de ivermectina (Stromectol®), em dose de 200 µg/kg, com repetição após 10 dias, geralmente é eficaz. Uma dose única de 12 mg (dois comprimidos de 6 mg) é geralmente administrada a adultos de porte médio. Após a primeira administração, a eficácia é de 73%. Os resultados foram mais favoráveis quando a ivermectina foi combinada ao pente LiceMeister® (www.licemeister.org).

TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL (BACTRIM®, SEPTRA®). Os raros pacientes que apresentam cabelos muito embaraçados e infestação densa podem não responder ao tratamento convencional. As duas opções restantes são raspar a cabeça ou o tratamento com trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX). Um estudo conduzido com 20 mulheres com pediculose da cabeça mostrou que a administração de um comprimido de Bactrim® ou Septra® (80 mg de trimetoprima mais 400 mg de sulfametoxazol), 2 vezes ao dia, por 3 dias, resultou em cura. Em 12 a 48 horas após o tratamento, os piolhos migraram para a roupa de cama e morreram. *PMID:6784.57* É provável que o trimetoprima/sulfametoxazol mate bactérias essenciais alojadas no intestino do piolho. O cotrimoxazol não tem efeito sobre as lêndeas; assim, um segundo tratamento deve ser administrado após 7 a 10 dias.

Uma combinação de creme *rinse* de permetrina a 1% (duas aplicações semanais) e administração de TMP/SMX (por 10 dias) foi eficaz em um estudo conduzido com crianças de 2 a 13 anos de idade. A terapia dupla pode ser reservada aos casos de múltiplos insucessos terapêuticos ou suspeitos de resistência dos piolhos à terapia. *PMID: 11230611*

REMOÇÃO DE LÊNDEAS

Todos os medicamentos matam os piolhos, mas algumas lêndeas podem sobreviver. Mesmo lêndeas mortas podem continuar

aderidas aos pelos e cabelos, até serem removidas. É provável que os "amolecedores de lêndeas" ou "removedores de lêndeas" de venda livre não sejam muito eficazes. A aplicação de condicionador e, então, o deslizar dos dedos polegar e indicador pelos fios, removendo as lêndeas, é eficaz.

Um pente especial, o LiceMeister® (www.licemeister.org) apresenta dentes de metal, de 3,8 cm, que atingem mais fios a cada passagem, coletando piolhos e lêndeas. É comercializado *online* e em farmácias. A maior quantidade possível de lêndeas deve ser removida, para impedir a reinfestação. A possibilidade de cortar os cabelos curtos deve ser considerada em pacientes com centenas de lêndeas.

PENTE FINO ÚMIDO. *Kits* especiais para remoção de piolhos e lêndeas são comercializados junto com um pente de dentes espaçados de forma a prender o menor dos insetos, mas passar facilmente pelos cabelos. A remoção mecânica dos piolhos com pente fino úmido é uma alternativa ao uso de inseticidas. O procedimento é o mesmo realizado para o diagnóstico, mas é feito com o cabelo úmido e um lubrificante (condicionador ou azeite de oliva) e deve ser feito até que nenhum piolho seja encontrado (sessões de 15 a 30 minutos ou mais, em caso de cabelos compridos e espessos). O pentear é repetido uma vez ao dia, por 3 a 4 dias, por várias semanas, devendo ser continuado por 2 semanas após qualquer sessão em que um piolho adulto seja encontrado. As taxas de cura relatadas variam de 38% a 75%.

POMADAS. Petrolato, maionese e pomadas imobilizam os piolhos, matando-os em cerca de 10 minutos. Grandes quantidades devem ser usadas, para garantir a inundação dos piolhos adultos no couro cabeludo. Estas terapias não inseticidas não matam os ovos (lêndeas), que demoram 8 a 10 dias para eclodir. Estes tratamentos devem ser repetidos semanalmente, por 4 semanas, até que todas as lêndeas possam ser removidas com o uso de pentes.

AR QUENTE. Uma aplicação de 30 minutos de ar quente pode erradicar as infestações por piolhos da cabeça. Uma máquina especial, denominada LouseBuster®, foi eficaz na morte de piolhos e seus ovos quando operada em uma temperatura agradável, um pouco menor do que a de um secador de cabelos comum. *PMID: 17079567*

CONTROLE DE FÔMITES. O controle de fômites é importante para prevenir reinfestações. Roupas de cama, travesseiros, toalhas, vestuário e chapéus devem ser limpos. Tapetes, móveis, colchões e assentos de carro devem ser meticulosamente limpos com aspirador de pó.

POLÍTICAS DE NÃO INFESTAÇÃO POR LÊNDEAS

A afastamento temporário da escola devido à infestação por piolhos é uma prática comum. Três quartos das crianças que apresentam apenas lêndeas não estão infestados e, portanto, essas políticas são excessivas. Nos Estados Unidos, a exclusão da escolha devido à presença de piolhos ou lêndeas não é recomendada pela American Public Health Association. Uma criança pode retornar, imediatamente, à escola após completar a primeira aplicação de um inseticida normalmente eficaz ou após a primeira sessão de uso de pente fino úmido, independentemente da presença de lêndeas. Seria interessante enviar uma carta à escola, explicando a situação.

INFESTAÇÃO OCULAR

Diversos métodos são usados no tratamento da infestação ocular. O mais prático e eficaz é a colocação de petrolato (Vaselina®) nas pontas dos dedos, fechar os olhos e esfregar lentamente os cílios e as sobrancelhas, 3 vezes ao dia, por 5 dias. Uma alternativa simples é fechar os olhos e aplicar xampu para bebês nos cílios e sobrancelhas, com um cotonete, 3 vezes ao dia, por 5 dias. Alguns pacientes ficam tão aflitos com a presença dos piolhos nos olhos que exigem sua remoção imediata. Para fazer isso, o paciente, em posição reclinada, fecha os olhos e os piolhos são removidos dos cílios com auxílio de fórceps. Crianças mais velhas toleram esse procedimento simples. Gotas de fluoresceína (a 10% a 20%), aplicadas nos cílios e nas sobrancelhas, produzem um efeito tóxico imediato sobre os piolhos. A administração oral de ivermectina deve ser considerada em casos resistentes.

DERMATITE POR LAGARTAS

O lepidopterismo refere-se aos efeitos adversos do contato com insetos da ordem *Lepidoptera*, incluindo mariposas e borboletas. Esses efeitos são resultantes do contato com a lagarta (estágio larval) do inseto. Entre as mais de 165.000 espécies dessa ordem, aproximadamente 150 têm importância médica. As lagartas provocam doença através de setas urticantes (pelos) ou espinhos venenosos. O lepidopterismo envolve múltiplos mecanismos patológicos, incluindo toxicidade direta do veneno e efeitos irritantes mecânicos. O lepidopterismo geralmente se refere às doenças associadas a lepidópteros, envolvendo reações sistêmicas como prurido generalizado e sibilância. O termo *erucismo* é usado quando a doença é limitada à dermatite de contato e à urticária local. *PMID:17368636*



Figura 15-18 Lagarta de mariposa-cigana. A lagarta é recoberta por diversas estruturas pilosas. (Cortesia de Kathleen Shields, PhD, United States Department of Agriculture, Hamden, Conn.)

As lagartas são larvas de mariposas ou borboletas. Muitas espécies de lagartas possuem pelos curtos (setas) que podem irritar a pele (Fig. 15-18). Surtos de dermatite por lagartas são sazonais, ocorrendo logo após o aparecimento desses animais. O contato com as setas se dá por exposição direta à lagarta ou por setas disseminadas pelo vento. Não se sabe se a reação cutânea pruriginosa observada após o contato é secundária à irritação mecânica, à injeção de substâncias vasoativas ou a uma reação de hipersensibilidade.

Nos Estados Unidos, a mariposa de cauda marrom (*Euproctis chrysorrhoea*) e a mariposa-cigana (*Lymantria dispar*) são encontradas na região nordeste. As lagartas da mariposa-cigana ficam penduradas nas árvores em grandes fios. A suspensão no ar permite que as setas voem com o vento, caindo na pele ou na roupa deixada para secar. A lagarta *puss* (*Megalopyge opercularis*), também conhecida como lesma lanosa, é encontrada na região sudeste dos Estados Unidos. Tem aproximadamente 2,5 cm, e seu dorso e laterais são completamente recobertos por cerdas finas. A lagarta da mariposa Io (*Automeris io*) é encontrada a oeste das Montanhas Rochosas nos Estados Unidos. Tem 5 a 7,5 cm e coloração verde-pálida, com faixas avermelhadas. Cada segmento corpóreo é armado com tufos de espinhos. A lagarta *saddleback* (*Sibine stimulea*) é encontrada no leste do Texas e no sul de Massachusetts. Apresenta cerca de 2,5 cm de comprimento, é verde e carnosa. Essa lagarta apresenta uma marca característica, em formato de sela, de coloração marrom ou roxa na porção dorsal medial. Robustos espinhos são observados em cada extremidade e nas laterais; os espinhos são ocos e contêm uma toxina. A lagarta *oak processonary* (*Thaumetopoea processionea*) é encontrada em diversos países europeus. Essas lagartas desenvolvem pelos venenosos (setas), preenchidos por uma toxina urticante que pode provocar grave dermatite, conjuntivite e problemas pulmonares (lepidopterismo) após o contato.



Figura 15-19 Dermatite por mariposa-cigana. Um grupo de pápulas e vesículas foi observado logo após uma lagarta de mariposa-cigana cair sobre o pescoço deste menino.

Manifestações clínicas

Eritema, pápulas e vesículas podem surgir logo após o contato. A irritação pode ser resultante da estimulação mecânica ou da liberação de substâncias irritantes dos pelos (Fig. 15-19). Em quase todos os casos, o contato com a lagarta *puss* produz, imediatamente, dor e ardor intensos. Alguns pacientes apresentam sintomas tardios, como prurido, podendo desenvolver pápulas e vesículas, similares às observadas após picadas de insetos, 12 horas após a exposição. O teste cutâneo com pelos da lagarta da mariposa-cigana revelou o desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade tardia, similar à observada na dermatite de contato provocada pela Hera venenosa.

DISTRIBUIÇÃO

As lesões lineares são observadas onde as lagartas andaram pela pele. Erupções secundárias ao contato com os pelos trazidos pelo vento, que se alojam nas roupas, localizam-se ao redor da região do colarinho, nas regiões internas dos braços e das pernas, no flanco abdominal e nos pés. Após o contato da lagarta *puss* com a pele, pode-se observar um trajeto único similar a uma grade. Além dos sinais cutâneos, alguns pacientes apresentam rinite, conjuntivite e sibilos. Nos Estados Unidos, não há relatos de morte pelo contato com lagartas.

Diagnóstico

O diagnóstico é suspeito quando uma erupção como anteriormente descrita é observada no início da primavera. O diagnóstico pode ser confirmado pelo achado de pelos de lagarta na superfície cutânea. Para tanto, o lado adesivo de uma fita transparente é aplicado na área cutânea acometida. A fita é então virada, com o lado adesivo para baixo, em uma lâmina de microscopia que é examinada em pequeno aumento. Pelos curtos, retos e filamentosos são diagnósticos da dermatite por lagarta.

Tratamento

A maioria dos casos resolve-se de forma espontânea em alguns dias ou até 2 semanas. Nos casos provocados pela lagarta ***puss***, uma aplicação delicada de fita adesiva auxilia a remoção dos pelos restantes. A loção de calamina pode auxiliar e, algumas vezes, os anti-histamínicos podem trazer alívio, desde que imediatamente administrados. Corticosteroides do grupo V são usados em lesões persistentes ou pruriginosas. O contato com a lagarta *puss* frequentemente provoca muita dor, podendo ser necessário o uso de analgésicos potentes. As roupas não devem ser colocadas ao ar livre para secar quando lagartas suspensas por fios, como a da mariposa-cigana, aparecem na primavera.

ARANHAS

As aranhas são artrópodes carnívoros que apresentam quelíceras e veneno usados para pegar e imobilizar ou matar suas presas. A maioria das aranhas é pequena e suas quelíceras são muito curtas para penetrar a pele humana. As aranhas não são agressivas e apenas picam em autodefesa. As picadas de aranha podem não ser percebidas no instante em que ocorrem. Dor localizada, aumento de volume, prurido, eritema, bolhas e necrose podem ser observados. A maioria dos venenos de aranha é composta pela enzima não tóxica hialuronidase, um fator de difusão enzimático, e por uma toxina que é distribuída por esse fator. Muitas toxinas provocam apenas dor, aumento de volume e inflamação; a toxina da aranha-marrom, porém, provoca necrose, enquanto a toxina da viúva-negra causa anomalias neuromusculares. As picadas de aranha são comuns, mas, das 50 espécies conhecidas nos Estados Unidos por picar humanos, apenas a viúva-negra e a aranha-marrom são capazes de produzir reações graves. O diagnóstico de uma picada de aranha não pode ser feito com precisão, a não ser que o ato seja testemunhado ou a aranha recuperada.

A maioria das picadas de aranha provoca dor assim que ocorre. Um aumento de volume, semelhante à urticária, surge no local da picada e se expande de forma radial, geralmente por poucos centímetros (Fig. 15-20); este aumento de volume, porém, pode atingir proporções gigantescas. Ocasionalmente, dois pontos, ou marcas das quelíceras, podem ser observados na superfície cutânea. Um eritema quente e profundo pode ser similar à celulite bacteriana, mas o aumento de volume e as pequenas lesões satélites urticariformes não são características da infecção. Uma biopsia, embora geralmente desnecessária ao diagnóstico, pode mostrar partes do aparelho bucal da aranha e inflamação intensa. As lesões resolvem-se de forma espontânea, mas o prurido e o aumento de volume podem ser controlados com o uso de compressas frias e a administração de anti-histamínicos.



Figura 15-20 Picada de aranha. Uma área de eritema pode se formar ao redor do local da picada.

Aranha viúva-negra

O envenenamento por aranha viúva-negra é comumente associado à grave dor abdominal, câimbras musculares e hipertensão. O tratamento é, primariamente, sintomático, com uso de opiáceos e benzodiazepínicos.

A aranha viúva-negra, *Latrodectus mactans* ("aranha botão de sapato"), é assim denominada porque a fêmea ataca e come o macho logo após a cópula. Nos Estados Unidos, essa aranha é encontrada em todos os estados, à exceção do Alasca, sendo especialmente numerosa nas áreas rurais do sul do país. Diversas espécies são também encontradas na Europa.

As aranhas viúvas-negras apresentam abdome brilhante e arredondado, que parece uma grande uva preta ou um botão de sapato, com as patas mais longas se estendendo para frente. Na porção ventral do abdome, observa-se uma marca vermelha, em formato de ampulheta. Essa marca também pode ser triangular, pontilhada ou uma mancha irregular. As fêmeas adultas têm comprimento total de 4 cm (Fig. 15-21) e são as únicas aranhas capazes de provocar envenenamento. O veneno contém uma neurotoxina, denominada alfa-latrotoxina. Essa toxina liga-se a receptores específicos na placa neuromuscular motora terminal de nervos simpáticos e parassimpáticos, aumentando as concentrações sinápticas de catecolaminas. Isso provoca câimbras e espasmos musculares clinicamente migratórios, acompanhados por náuseas, vômitos, hipertensão, fraqueza, mal-estar e tremores, que perduram por dias a uma semana. Normalmente tímidas, essas aranhas são encontradas em pilhas de madeira, celeiros e garagens, mas migram para o interior das residências, ficando em guarda-roupas e armários de cozinha, durante o frio. As aranhas geralmente não picam quando longe das teias, porque são desajeitadas e precisam delas para se apoiar. A teia produz um som característico, um estalido, ao ser rompida.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A picada pode provocar uma dor intensa e imediata ou ser indolor. A reação subsequente é mínima, com discreto aumento de volume e aparecimento de um grupo de pequenas marcas vermelhas provocadas pelas quelíceras. Os sintomas que surgem a se-



Figura 15-21 Aranha viúva-negra fêmea, com uma marca vermelha, em formato de ampulheta, na porção inferior do abdome.

guir são causados pela absorção linfática e disseminação vascular da neurotoxina, sendo coletivamente denominados latrodectismo. As queixas mais comuns são dor generalizada no abdome, nas costas e nas pernas. Quinze minutos a 2 horas após a picada, câimbras musculares ou dores intensas, acompanhadas por dormência, gradualmente se disseminam, a partir do local de inoculação, acometendo o tronco; com maior frequência, porém, a dor é mais intensa no abdome e nas pernas. A dor abdominal grave e os espasmos podem simular o abdome cirúrgico e são as características mais proeminentes e perturbadoras do latrodectismo (Fig. 15-22). Os músculos abdominais ficam muito rígidos, mas sensibilidade e distensão abdominais geralmente não são observadas. Há um aumento generalizado nos reflexos de tendões profundos. Outros sintomas incluem tontura, cefaleia, sudorese e vômitos. Os sintomas aumentam em intensidade com o passar do tempo (até 24 horas), lentamente regredindo em 2 a 3 dias. Sintomas residuais, como fraqueza, tinido, nervosismo e espasmos musculares transitórios podem persistir por semanas a meses após a recuperação do estado agudo. A recuperação de um ataque grave geralmente oferece imunidade sistêmica completa a picadas subsequentes. Convulsões, paralisia, choque e morte são observados em aproximadamente 5% dos casos, geralmente em indivíduos jovens ou idosos debilitados. Existem relatos de priapismo provocado por picadas de aranha viúva-negra, causado pela ação direta do veneno sobre os vasos sanguíneos, levando ao ingurgitamento do pênis.



Figura 15-22 Latrodectismo. Graves espasmos musculares ocorrendo horas após uma picada de aranha viúva-negra.

TRATAMENTO

PRIMEIROS SOCORROS. Caso o paciente seja atendido poucos minutos após a picada, pode-se aplicar gelo no local, ajudando a restringir a disseminação do veneno. O alívio da dor é conseguido pela administração isolada do antiveneno específico ou combinada a opioides e relaxantes musculares aplicados por via intravenosa.

ANTIVENENO. O uso do antiveneno de *L. mactans* apresenta riscos, incluindo anafilaxia e doença do soro. O antiveneno é geralmente reservado para envenenamentos que provocam dor intratável, refratária à analgesia opioide e aos benzodiazepínicos ou quando há sintomas possivelmente fatais, como emergências hipertensivas incontroláveis ou parto prematuro. O antiveneno de *Latrodectus mactans* ou aranha viúva-negra (Merck & Co., Inc.) é eficaz, independente da espécie de *Lactrodectus* responsável pela picada. A dose é composta por todo o conteúdo de um frasco-ampola (2,5 mL), administrada por via intramuscular ou, em casos graves, quando o paciente tem menos de 12 anos de idade ou está em choque, por via intravenosa, em 10 a 100 mL de soro fisiológico, por 15 a 50 minutos. O antiveneno pode ser administrado por via intramuscular por 1 ou 2 dias. É preparado com soro equino, sendo, portanto, acompanhado por um frasco-ampola de 1 mL desse produto, para teste de sensibilidade ocular. Os sintomas geralmente diminuem entre 30 minutos e 3 horas após a administração; às vezes, um segundo tratamento é necessário. A hospitalização e o tratamento com antiveneno são indicados a pacientes com menos de 16 anos ou mais de 60 a 65 anos de idade, gestantes, cardiopatas hipertensos, em desconforto respiratório ou que apresentem sinais e sintomas de latrodectismo grave. Uma ampola é suficiente e alivia a maioria dos sintomas em 1 a 2 horas. A administração de antiveneno a pacientes com sintomas prolongados ou refratários de latrodectismo, mesmo 90 horas após a picada, pode aliviar o desconforto e a fraqueza.

Pacientes saudáveis, com idade entre 16 e 60 anos, geralmente respondem à administração de relaxantes musculares, recuperando-se de forma espontânea. Nos Estados Unidos, em emergências, o centro local ou estadual de tratamento de envenenamentos ou o Public Health Department podem ser acionados para obtenção de informações sobre a fonte mais próxima de antiveneno.

RELAXANTES MUSCULARES. Embora o gluconato de cálcio tenha sido o tratamento de primeira linha dos envenenamentos graves, descobriu-se, em um estudo de grande porte, ser ineficaz no controle da dor quando comparado à administração intravenosa combinada de opioides e benzodiazepínicos. O gluconato de cálcio (10%; 10 mL por via intravenosa) atua como relaxante muscular. A administração é repetida apenas quando a dor persiste ou recidiva após 1 a 2 horas. A princípio, o diazepam (Valium®) pode ser administrado por via intravenosa, sendo mais tarde substituído pelo tratamento por via oral. Alternativamente, diazepam ou 1 a 2 g de metocarbamol (100 mg/mL Robaxin®, em ampolas de 10 ml) podem ser administrados, não diluídos, por 5 a 10 minutos. Posteriormente, os medicamentos podem ser administrados por via oral, e geralmente mantêm o alívio conseguido com as injeções.

ANALGÉSICOS. Aspirina® ou, em caso de dor grave, morfina, por via intravenosa, pode ser administrada. A morfina deve ser usada com cautela, já que o veneno é uma neurotoxina e pode causar paralisia respiratória.

Aranha-marrom reclusa

A aranha-marrom, *Loxosceles reclusus*, é pequena, com aproximadamente 1,5 cm de comprimento total. Sua cor varia do marrom-amarelado ao marrom-escuro. Uma marca escura característica, em forma de violino ou rabeca, é observada no dorso da aranha. A base ampla do violino fica próxima à cabeça do aracnídeo, e sua ponta é direcionada para o abdome (Fig. 15-23). A aranha é reclusa e tímida, evitando luz e distúrbios e vivendo em locais escuros (sob pilhas de madeira e pedras e dentro de residências, como armários, atrás de molduras de quadros, sob pórticos, em celeiros e porões). Sua teia é pequena e tecida em rachaduras, fendas e cantos. A aranha apenas pica quando forçada ao contato com a pele, como ocorre quando um indivíduo veste uma roupa na qual o aracnídeo está residindo, ou mexe em materiais estocados que o albergam. Nos Estados Unidos, a aranha-marrom é geralmente encontrada na região sul, mas algumas foram encontradas até em Connecticut. A aranha *hobo*, *Tegenaria agrestis*, foi responsabilizada por lesões necróticas no nordeste da costa do Pacífico daquele país (Fig. 15-24).



Figura 15-23 A aranha-marrom reclusa. Uma marca escura, em formato de violino, é observada no dorso da aranha.



Figura 15-24 Distribuição das aranhas reclusas (gênero *Loxosceles*) nos Estados Unidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes raramente trazem a aranha para identificação positiva. O diagnóstico excessivo de picadas de aranha-marrom provoca sequelas danosas e erros diagnósticos. Muitos pacientes são atendidos como se tivessem sido "picados por uma aranha", mas, na verdade, estão infectados por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Não existe exame laboratorial para confirmação do diagnóstico. Um resumo sobre a gravidade da picada e seu tratamento é mostrado na Tabela 15-1. As picadas de aranha-marrom frequentemente induzem lesões necróticas, de cicatrização lenta. A gravidade máxima da lesão prediz o tempo para cura completa. A maioria das picadas ocorre nos membros. A picada produz ardor mínimo ou dor instantânea e intensa, similar à

Tabela 15-1 Gravidade e Tratamento das Picadas de *L. reclusa*

Gravidade	Aparência/sinais clínicos	Sintomas	Tratamento
Branda	Eritema, puntura, ausência de necrose	Prurido	RCGE, anti-histamínicos, ácido acetilsalicílico, vacina antitetânica
Moderada	Eritema, edema brando, vesículas, necrose <1 cm^2	Dor, outros	Adicionar analgésico, antibiótico, considerar dapsona
Grave	Eritema, edema, bolhas (hemorrágicas), úlcera, necrose >1 cm^2	Dor, outros	Adicionar dapsona, 50 mg VO por dia, então 50 mg 2 vezes ao dia Solicitar G6PD
Sistêmica*	Erupção cutânea, febre, hemólise, trombocitopenia, CIVD	Mialgia, cefaleia, mal-estar, náuseas	Suporte, hemograma e urinálise seriados, hidratação vigorosa, corticosteroides sistêmicos, transfusão

Adaptado de Sams HH *et al.*: *J Am Acad Dermatol* 44:561, 2001. PMID: 11260528
*Os sintomas sistêmicos podem ser observados em picadas de todas as gravidades cutâneas.
CIVD, coagulação intravascular disseminada; *G6PD*, glicose-6-fosfato desidrogenase; *RCGE*, repouso, compressa de gelo e elevação.

observada em picadas de abelhas. Muitas das reações à picada são discretas, provocando apenas mínimo aumento de volume e eritema. O local acometido parece influenciar a gravidade da reação: áreas ricas em tecido adiposo, como a porção proximal da coxa e as nádegas, apresentam reações cutâneas mais intensas. Picadas graves podem se tornar necróticas em 4 horas.

A primeira e mais característica alteração cutânea observada no aracnidismo necrótico, ou loxoscelismo, é o desenvolvimento e a rápida expansão de um halo macular, azul-acinzentado, ao redor do local da picada; esse halo representa hemólise local. A descoloração cutânea violácea é uma indicação da necrose incipiente e pode ser usada como orientação para a instituição precoce do tratamento, quando é mais eficaz. Uma pústula ou vesícula/bolha cianótica também pode ser observada no local da picada. A lesão pode ter configuração oblonga, irregular e com súbito aumento da sensibilidade. Nesse estágio, a superfície cutânea pode ficar rapidamente infartada; a dor é intensa. A mácula azul necrosante se amplia, e o centro fica deprimido em relação à superfície cutânea normal ("infarto com depressão") (Fig. 15-25). A extensão do infarto é variável. A maioria dos pacientes apresenta reações localizadas, mas a profundidade do tecido necrótico pode se estender ao músculo e por grandes áreas de pele, ocasionalmente acometendo grande parte do membro. O tecido morto cai, deixando uma úlcera profunda, indolente, com bordas irregulares. As úlceras demoram semanas a meses para cicatrizar e deixam marcas significativas.

Em algumas pessoas, há desenvolvimento de uma reação grave e progressiva, que começa com dor moderada a intensa, no local da picada. Em 4 horas, a dor é insuportável e o eritema inicial dá lugar à palidez. Em 12 a 24 horas após a picada, as vítimas têm febre, calafrios, náuseas, vômitos, fraqueza, dores articulares e musculares e erupções cutâneas semelhantes às do sarampo ou urticariformes. A toxina pode provocar graves reações sistêmicas, como trombocitopenia ou anemia hemolítica com hemólise generalizada, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e, ocasionalmente, morte. As reações sistêmicas graves são raras e mais frequentemente observadas em crianças. Hemogramas completos seriados devem ser analisados quanto à presença de hemólise, trombocitopenia e leucocitose. Urinálises seriadas avaliam a possibilidade de hemoglobinúria.

MANEJO

A experiência mostra que muitas picadas são brandas e devem ser tratadas de modo conservador, por meio das seguintes medidas:

1. Repouso, compressas com gelo (15 minutos a cada hora) e elevação.
2. A administração de uma Aspirina® por dia ajuda a inibir a agregação plaquetária e o desenvolvimento de trombose.
3. Aplicação de toxoide tetânico, conforme necessário.

A aplicação de frio nos locais da mordida reduz bastante a inflamação, retarda a evolução da lesão, e melhora todas as outras terapias de combinação. A aplicação de calor no local da mordida torna as lesões muito piores. A cirurgia de imediato deve ser evitada.

NECROSE CUTÂNEA MODERADA A GRAVE. As picadas graves são geralmente óbvias nas primeiras 24 a 48 horas e precisam de tratamento médico, mas não de terapia cirúrgica agressiva.

- Antibióticos (p. ex., cefalosporinas) devem ser administrados como profilaxia infecciosa em lesões ulceradas. A infecção secundária aumenta a temperatura local da pele, elevando a atividade enzimática e induzindo ainda mais dano tecidual; o uso rotineiro de antibióticos, portanto, é sugerido.
- A administração de analgésicos é geralmente necessária.

DAPSONA. A excisão cirúrgica imediata dos locais picados pela aranha-marrom induziu mais complicações que o uso de dapsona, acompanhado ou não pela excisão tardia e/ou reparo. A administração de dapsona, 50 a 200 mg/dia, pode auxiliar em casos de reações cutâneas graves, impedindo o desenvolvimento de necrose extensa, mesmo se instituída 48 horas após a picada. A dapsona pode ajudar a prevenir a perivasculite induzida pelo veneno, acompanhada pela infiltração de leucócitos polimorfonucleares observada na necrose cutânea extensa. Solicite a mensuração da concentração de glicose-6-fosfato desidrogenase e um hemograma completo.

CORTICOSTEROIDES. Há poucas evidências de que a administração oral ou intralesional de corticosteroides diminua a gravidade da reação progressiva. Os pacientes com necrose de mais de 1 cm devem ser avaliados quanto ao desenvolvimento de anemia hemolítica progressiva, manifestada pelo aumento da concentração de hemoglobina sérica livre ou trombocitopenia. O loxoscelismo sistêmico grave pode ser tratado com prednisona (1 mg/kg), administrada assim que os sintomas sistêmicos começarem a ser observados, para resolução das anomalias hematológicas.

CIRURGIA. Anteriormente, acreditava-se que a excisão precoce das áreas necróticas auxiliava a prevenção da disseminação de toxinas e a evolução da necrose. É provável que essa prática seja ineficaz, devendo ser desencorajada. Caso uma picada de aranha-marrom, confirmada ou suspeita, não se tornar clinicamente necrótica em 72 horas, é raro que uma ferida grave e de difícil cicatrização se desenvolva.

O desbridamento ou excisão das lesões provocadas pela picada de aranha-marrom deve ser bastante desencorajado. A delicada remoção de escaras pode ser realizada após a estabilização



Figura 15-25 Picada de aranha-marrom reclusa. Reação grave, com infarto, sangramento e formação de bolhas.

da lesão e redução da inflamação (em aproximadamente 6 a 10 semanas). A cirurgia é reservada ao desbridamento de lesões necróticas.

ANTIVENENO. Um antiveneno foi desenvolvido. Informe-se sobre sua disponibilidade.

CARRAPATOS

Os carrapatos são ectoparasitas sugadores de sangue que agem como vetores de riquétsias, espiroquetas, bactérias e parasitas. Carrapatos adultos de algumas espécies podem atingir 1 cm de comprimento; possuem oito patas, sendo as duas primeiras curvadas para frente, como em caranguejos. O corpo grande, ovalado ou em formato de lágrima, é achatado e saculiforme, com superfície externa rugosa. Existem duas famílias de carrapatos: os carrapatos de corpo rígido, que apresentam escudo (*Ixodidae*), e os de corpo mole (*Argasidae*). Esses carrapatos são distinguidos pela consistência de seus corpos. Os carrapatos duros (ixodídeos) são os mais preocupantes, por serem vetores da maioria das doenças graves transmitidas por esses artrópodes. Os carrapatos duros também podem provocar reações locais, como dor, eritema e nódulos, sendo de remoção mais difícil do que os carrapatos moles. Os carrapatos devem ser removidos do hospedeiro assim que possível, reduzindo as chances de infecção. A adequação da remoção dos carrapatos, porém, é tão importante na redução do risco de infecção quanto o momento de sua realização.

Os carrapatos ficam nas pontas de gramíneas, esperando a passagem de um hospedeiro de sangue quente. Eles inserem seus dentes recurvados na pele e produzem uma secreção similar a uma cola, aumentando sua aderência ao hospedeiro, e sugam sangue (Fig. 15-26), tornando-se ingurgitados, às vezes triplicando de volume. Os carrapatos duros podem permanecer ligados ao hospedeiro por até 10 dias, enquanto os moles se soltam após algumas horas. A picada, em si, é indolor, mas, após horas, um vergão urticariforme surge no ponto de punctura, podendo ser acompanhado por prurido. Os carrapatos podem não ser percebidos, principalmente em crianças, por diversas horas após se instalarem em áreas inconspícuas, como o couro cabeludo.

Os carrapatos e as doenças por eles transmitidas estão listados na Tabela 15-2.

O carrapato de cervídeos (*Ixodes dammini*) transmite a babesiose humana e a doença de Lyme; nos Estados Unidos, é encontrado em Massachusetts, Connecticut, Nova Jérsei e nas ilhas costeiras da Nova Inglaterra. Esse carrapato é comum em muitas áreas do sul de Connecticut, onde parasita três animais hospedeiros diferentes em seu ciclo de vida de 2 anos. Larvas e ninfas de carrapatos parasitam 31 diferentes espécies de mamíferos e 49 espécies de aves. O cervo de cauda branca parece ser o hospedeiro mais importante para os carrapatos adultos. Todos os três estágios de repasto do carrapato parasitam humanos, embora, nos Estados Unidos, a maioria das infestações seja provocada por ninfas, entre os meses de maio e junho. Os hospedeiros reservatórios de espiroquetas são roedores, outros mamíferos e até mesmo aves. Os camundongos de patas brancas são reservatórios particularmente importantes, e, em áreas do sul de Connecticut onde a doença de Lyme é prevalente em humanos, as espiroquetas do gênero *Borrelia* são universalmente encontradas durante o verão nesses animais.



Figura 15-26 Carrapato. O aparelho bucal está profundamente inserido na pele, e o carrapato está completamente ingurgitado de sangue.

A prevalência de carrapatos infectados varia de 10% a 35%. Isolados de *Borrelia burgdorferi* de humanos e roedores, assim como de *I. dammini*, são geralmente indistinguíveis, mas cepas da bactéria com diferentes proteínas importantes foram identificadas. A recente expansão da faixa geográfica foi atribuída à proliferação de cervídeos na América do Norte. Nos Estados Unidos, o carrapato da febre maculosa (*Dermacentor variabilis*) é encontrado em outras áreas além das Montanhas Rochosas. A maioria dos carrapatos do gênero *Dermacentor* apresenta ornamentação anterodorsal. O carrapato da madeira das Montanhas Rochosas (*Dermacentor andersoni*) é o vetor da febre maculosa das Montanhas Rochosas no oeste dos Estados Unidos.

Doença de Lyme e eritema crônico migratório

Atualmente, cerca de 15.000 casos de doença de Lyme são reportados a cada ano. A doença de Lyme e o eritema crônico migratório (EM), significando "erupção eritematosa crônica migratória", são causados pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, sendo transmitidos pela picada de carrapatos *Ixodes* do complexo *Ricinus* e, possivelmente, outros carrapatos. Existem pelo menos três espécies diferentes de *B. burgdorferi*, o que explica por que existem diferenças entre o espectro clínico da doença de Lyme na Europa e nos Estados Unidos. Os carrapatos *Ixodes* carreiam a bactéria *B. burgdorferi* em seus sistemas gastrointestinais. A doença de Lyme recebe esse nome por causa da cidade de Lyme, em Connecticut, nos Estados Unidos, onde os primeiros grupos de crianças com artrite (ataques breves, porém recorrentes, de aumento de volume assimétrico e dor em algumas articulações grandes, principalmente os joelhos, durante alguns anos) foram relatados, em 1975. Como a sífilis, a doença afeta muitos sistemas, ocorre em estágios e mimetiza outras enfermidades. Desde então, foram relatados casos por todo o país, afetando indivíduos de todas as

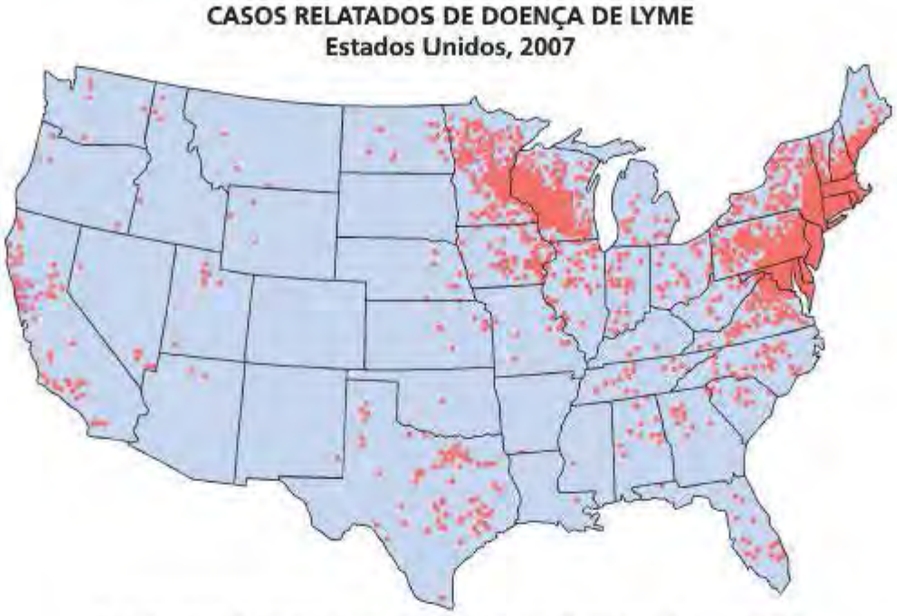


Figura 15-27

Tabela 15-2 Principais Doenças Transmitidas por Carrapatos nos Estados Unidos

Doença	Agente etiológico	Classificação	Principal vetor	Região
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Bactéria (espiroqueta)	*Ixodes*	Nordeste, Wisconsin, Minnesota, Califórnia
Febre recorrente	Espécies de *Borrelia*	Bactéria (espiroqueta)	*Ornithodoros*	Oeste
Tularemia	*Francisella tularensis*	Bactéria	*Dermacentor, Amblyomma*	Arkansas, Missouri, Oklahoma
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsi*	Riquétsia	*Dermacentor*	Sudeste, oeste, centro-sul
Erliquiose	*Ehrlichia chaffeensis*	Riquétsia	*Dermacentor, Amblyomma*	Centro-sul, Atlântico sul
Febre do carrapato do Colorado	Espécies de *Coltivirus*	Vírus	*Dermacentor*	Oeste
Babesiose	Espécies de *Babesia*	Protozoário	*Ixodes*	Nordeste
Paralisia por carrapato	Toxina	Neurotoxina	*Dermacentor, Amblyomma*	Nordeste, sul

Adaptado de Spach DH *et al.*: *New Engl J Med* 329:936, 1993. *PMID: 8361509*

espécies. Um número desproporcional de crianças contrai a doença de Lyme por passarem mais tempo em áreas de mata do que os adultos. A rápida emergência de uma epidemia focal é possível. Diferenças antigênicas entre cepas europeias e norte-americanas podem explicar algumas das diferenças menores observadas nos quadros clínicos; nos casos europeus, por exemplo, o acometimento cutâneo é mais proeminente.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A doença de Lyme é agora reconhecida nos seis continentes e em pelo menos 20 países. A maioria dos casos norte-americanos está



Figura 15-28 O carrapato dos cervídeos (*Ixodes dammini*), um dos vetores da doença de Lyme. Esse carrapato é muito pequeno e pode, facilmente, passar despercebido quando fixado à pele em estado não ingurgitado.

concentrada em três regiões (Fig. 15-27): costa nordeste; Minnesota e Wisconsin; e áreas da Califórnia, Oregon, Utah e Nevada.

Oito estados norte-americanos (Connecticut, Rhode Island, Nova Iorque, Nova Jérsei, Delaware, Pensilvânia, Maryland e Wisconsin) são responsáveis por cerca de 90% dos casos reportados naquele país. A distribuição geográfica sugere que a *Borrelia* se dissemina quando carrapatos infestados são transportados por pássaros migratórios. O *Ixodes dammini* (Fig. 15-28) é o vetor da doença no nordeste e no meio-oeste, e o *Ixodes pacificus*, no oeste dos Estados Unidos. A doença é relatada por toda a Europa. A maioria dos casos ocorre durante o verão ou o início do outono, quando as pessoas ficam ao ar livre, vestindo *shorts* e andando descalças pelas matas e campos. No nordeste, esses carrapatos infestam o cervo de cauda branca e os camundongos de patas brancas.

Quadro 15-3 **Definição do CDC de Casos de Doença de Lyme**

Eritema crônico migratório (ECM) e manifestações iniciais

O ECM é definido como uma lesão cutânea que, caracteristicamente, se inicia como uma pápula ou mácula vermelha e se expande, por um período de dias a semanas, até formar uma grande lesão arredondada, de parte central geralmente mais clara. Uma única lesão primária deve ter tamanho igual ou maior que 5 cm. Lesões secundárias também podem ser observadas. Lesões anulares eritematosas, ocorridas horas após uma picada de carrapato, representam reações de hipersensibilidade e não são classificadas como ECM. Na maioria dos pacientes, a expansão da lesão ECM é acompanhada por outros sintomas agudos, principalmente fadiga, febre, cefaleia, enrijecimento brando do pescoço, artralgia e mialgia. Esses sintomas geralmente são intermitentes. O diagnóstico de ECM deve ser realizado por um médico. A confirmação laboratorial é recomendada a indivíduos sem exposição conhecida.

Manifestações tardias

As manifestações tardias incluem qualquer uma das seguintes quando uma explicação alternativa não é encontrada:

Sistema musculoesquelético

Ataques breves e recorrentes (semanas ou meses) de edema articular objetivo em uma ou algumas articulações, às vezes acompanhados por artrite crônica em uma ou algumas articulações. Entre as manifestações não consideradas critérios diagnósticos, incluem-se a artrite progressiva não precedida por ataques breves e a poliartrite simétrica crônica. Além disso, a artralgia, a mialgia e as síndromes de fibromialgia, isoladas, não são critérios de acometimento musculoesquelético.

Sistema nervoso

Qualquer dos seguintes, isolados ou associados: meningite linfocítica; neurite craniana, principalmente a paralisia da face (pode ser bilateral); radiculoneuropatia; ou, raramente, encefalomielite. A encefalomielite deve ser confirmada pela demonstração de produção de anticorpos contra *B. burgdorferi*, evidenciada pelo maior título de imunoglobulinas no líquor do que no sangue. Cefaleia, fadiga, parestesia ou enrijecimento brando do pescoço, isoladamente, não são critérios diagnósticos de acometimento neurológico.

Sistema cardiovascular

O aparecimento agudo de defeitos de condução atrioventricular de alto grau (segundo ou terceiro grau), que se resolvem em dias a semanas e são, ocasionalmente, associados à miocardite. Palpitações, bradicardia, bloqueio de feixes de ramos ou miocardite, isoladamente, não são critérios diagnósticos de acometimento cardiovascular.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

A definição de caso dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos é mostrada no Quadro 15-3. Existem três lesões cutâneas associadas à doença de Lyme: o eritema *migrans* (oficialmente denominado eritema crônico migratório), o linfocitoma por *Borrelia* e a acrodermatite crônica atrofiante. Existem algumas evidências de que diversas outras doenças cutâneas estão associadas à infecção por *B. burgdorferi*.

LINFOCITOMA POR *BORRELIA*. O linfocitoma por *Borrelia* (LB) geralmente se apresenta como um nódulo avermelhado durante os estágios iniciais da infecção. Mais comumente, o linfocitoma é observado no lóbulo do pavilhão auricular ou no mamilo. À histologia, observa-se um denso infiltrado de linfócitos policlonais, que pode surgir após o eritema crônico migratório (EM) ou como a primeira manifestação da borreliose de Lyme. EM e LB são manifestações cutâneas precoces e localizadas, mas, ocasionalmente, sinais ou sintomas extracutâneos podem surgir simultaneamente a qualquer uma dessas lesões. O LB é raro; sua prevalência varia de 0,6% a 1,3% dos casos de doença de Lyme.

ACRODERMATITE CRÔNICA ATROFIANTE. Durante a fase tardia da infecção, pode haver o desenvolvimento de acrodermatite crônica atrofiante, uma lesão atrófica eritematosa observada apenas na doença de Lyme. Essa lesão é descrita em, aproximadamente, 10% dos pacientes acometidos pela doença de Lyme na Europa, mas é raramente vista nos Estados Unidos. Inicia-se com uma fase inflamatória, com edema localizado e descoloração avermelhada nas superfícies extensoras das mãos, pés, cotovelos e joelhos. Depois de anos ou décadas, pode haver uma fase atrófica, em que a pele apresenta atrofia e eritema, podendo assemelhar-se a papel de cigarro.

ERITEMA CRÔNICO MIGRATÓRIO. A lesão cutânea eritema crônico migratório (EM) é o aspecto mais característico da doença de Lyme. É descrita em detalhes nos parágrafos a seguir.

Quadro 15-4 **Manifestações Presentes na Doença de Lyme Sintomática**

78% apresentaram eritema crônico migratório.
19% apresentaram sintomas sistêmicos sem eritema crônico migratório; cefaleia e artralgia foram os sintomas sistêmicos mais comuns; ocasionalmente, febre; ausência de sintomas relacionados ao trato respiratório superior ou ao trato gastrointestinal.
3% apresentaram acometimento sistêmico tardio (p. ex., neuropatia craniana, artrite).
36% relataram terem sido picados por carrapatos no mês anterior.
O risco de desenvolvimento de doença de Lyme após 72 horas de repasto do carrapato é de 20%, contra 1% quando o repasto tem duração menor.

Adaptado de *New Engl J Med* 348(24):2472, 2003.
PMID: 12802042

BORRELIOSE DE LYME

Três Estágios, com Remissões e Exacerbações

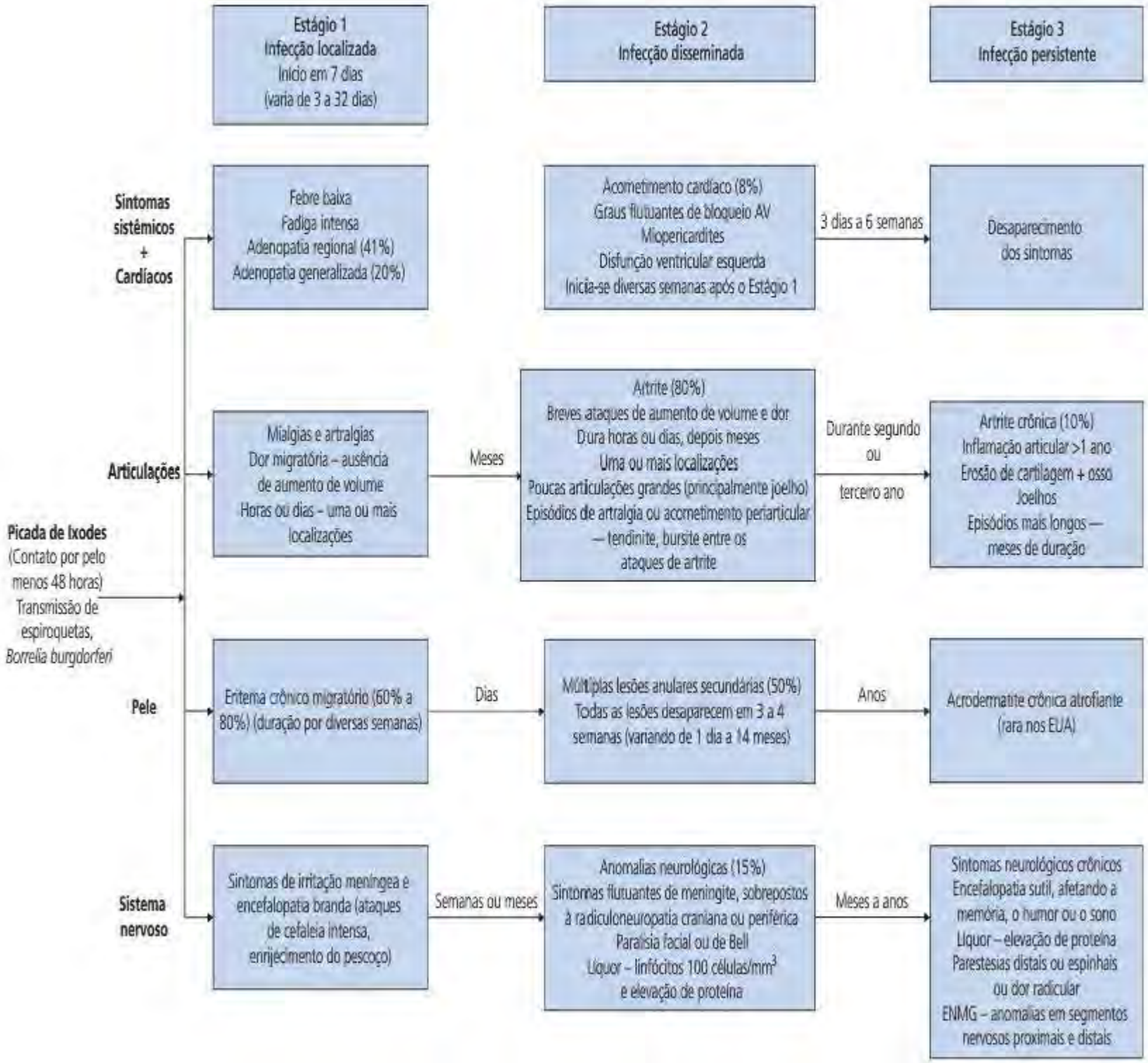


Figura 15-29



Figura 15-30 Eritema crônico migratório. Extensa área oval de eritema, que lentamente migrou a partir da região central.

FASE INICIAL E TARDIA DA DOENÇA. Na fase inicial da borreliose de Lyme, observa-se infecção localizada, eritema crônico migratório e linfocitoma por *Borrelia*, sem sinais ou sintomas de infecção disseminada; linfoadenopatia regional e/ou sintomas constitutivos menores; e/ou infecção disseminada precoce, múltiplas lesões cutâneas semelhantes ao eritema crônico migratório e manifestações precoces de neuroborreliose, artrite, cardite ou acometimento de outros órgãos. A fase tardia da doença inclui infecção crônica, acrodermatite atrófica crônica e manifestações neurológicas, reumáticas ou relacionadas a outros órgãos, que são persistentes ou remitem em cerca de 12 (ou 6) meses. As manifestações presentes na doença de Lyme sintomática estão listadas no Quadro 15-4.

TRÊS ESTÁGIOS DA INFECÇÃO

A doença de Lyme é dividida em três estágios, determinados pela duração da infecção a partir da picada do carrapato (Fig. 15-29).

DOENÇA LOCALIZADA INICIAL (ERITEMA CRÔNICO MIGRATÓRIO E SINTOMAS SIMILARES AOS DA GRIPE). Até 90% dos pacientes apresentam uma erupção patognomônica. Trata-se de uma lesão eritematosa, de resolução espontânea, que surge no local de inoculação de *Borrelia*. O intervalo médio entre a picada infecciosa e o surgimento da lesão cutânea é de, aproximadamente, 7 dias (variando de 3 a 30 dias). A lesão começa com uma



Figura 15-31 Eritema crônico migratório. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos não exibe a área clara central, em formato de alvo. Os anéis são homogêneos em coloração e padrão e, frequentemente, são múltiplos.



Figura 15-32 Eritema crônico migratório. As lesões são múltiplas e podem exibir grandes áreas de eritema irregular, em vez de círculos uniformes.

pequena pápula no sítio da picada. A pápula lentamente se transforma em um anel, cada vez maior, enquanto o eritema central gradualmente desaparece, deixando uma superfície que, de modo geral, é normal, mas pode apresentar uma discreta coloração azulada. O anel permanece achatado, fica esbranquiçado sob pressão e não apresenta descamação, vesículas ou crostas periféricas, como as lesões fúngicas. A configuração mais comumente observada é a circular, mas, com a migração para pregas cutâneas, a lesão pode ficar distorcida. Suas bordas podem ser levemente elevadas. Alguns pacientes se queixam de ardor ou prurido. Depois de diversos dias, o eritema se expande de forma rápida, distanciando-se da puntura central, formando uma grande área eritematosa arredondada ou ovalada, com 5 a 10 cm (Fig. 15-30). Em uma semana, sua área central fica clara, deixando um anel de 1 a 2 cm, que avança por dias ou semanas, podendo chegar a 50 cm; em 20% a 50% dos casos, são observados múltiplos anéis concêntricos (Figs. 15-31 e 15-32). Há sensibilidade, e o prurido é mínimo. Até mesmo em pacientes não tratados, as lesões geralmente desaparecem em 3 a 4 semanas. Após dias ou semanas, a espiroqueta pode se disseminar para o sangue ou a linfa (estágio 2). Lesões secundárias ou linfocitomas por *Borrelia* podem ser observados. Múltiplas lesões, decorrentes de propagação hematógena, são os marcadores cutâneos da doença disseminada. Um eritema transitório pode se desenvolver após a picada de um carrapato não infectado. A lesão não se estende por mais de 1 cm de diâmetro e se resolve em 1 a 2 dias. As picadas de aranha também podem provocar lesões dolorosas, eritematosas e expansivas.

A doença aguda se inicia com mal-estar, fadiga, febre de 40,5°C, cefaleia, rigidez da nuca, mialgias e artralgias. Nesse estágio, na ausência de lesões cutâneas, pode haver suspeita de influenza. O hemograma e a sedimentação eritrocitária são normais. O eletrocardiograma pode mostrar sinais de cardite.

DOENÇA INICIAL DISSEMINADA (DOENÇAS CARDÍACA E NEUROLÓGICA). A doença de Lyme disseminada inicial desenvolve-se em 1 a 9 meses de infecção e pode não ser acompanhada por EM.

Doença cardíaca. As manifestações cardíacas são observadas em 8% dos adultos não tratados. Entre elas, incluem-se graus flutuantes de bloqueio atrioventricular, pericardite branda e disfunção ventricular esquerda branda. Síncope, tontura, dispneia, dor torácica ou palpitações podem ser observadas acompanhando graus maiores de bloqueio. O bloqueio de condução pode se resolver sem a administração de antibióticos. Com tratamento, o prognóstico é excelente.

Doença neurológica. Em semanas, sinais de neuroborreliose aguda se desenvolvem em aproximadamente 15% dos pacientes não tratados. Entre estes, incluem-se meningite linfocítica com cefaleia episódica e rigidez da nuca branda, encefalite sutil com alteração comportamental, neuropatia craniana (principalmente paralisia facial unilateral ou bilateral), radiculoneurite motora ou sensitiva, mononeurite múltipla, ataxia cerebelar ou mielite. O exame do líquor pode revelar pleocitose linfocítica e níveis elevados de proteína, com imunoglobulinas oligoclonais.

As anomalias neurológicas agudas geralmente melhoram ou se resolvem em semanas ou meses, mesmo em pacientes não tratados.

DOENÇA TARDIA (ARTRITE E SÍNDROMES NEUROLÓGICAS CRÔNICAS). A doença de Lyme tardia pode ocorrer sem evidência de fase inicial da enfermidade.

Doença articular. Meses após o aparecimento da doença, aproximadamente 80% dos pacientes não tratados apresentam ataques intermitentes de aumento de volume e dor articular, principalmente em articulações grandes, em especial no joelho. As articulações apresentam temperatura mais alta, mas não eritema. Após diversos ataques breves de artrite, alguns pacientes podem apresentar inflamação articular persistente. Em cerca de 10% dos pacientes, principalmente naqueles com HLA-DRB1, a artrite nos joelhos persiste por meses ou vários anos, mesmo após 30 dias de antibioticoterapia intravenosa ou 60 dias de antibioticoterapia oral.

O fluido articular contém entre 10.000 e 25.000 leucócitos/mm^3 (predominantemente neutrófilos); a maioria dos pacientes com artrite de Lyme é soropositiva para anti-*B. burgdorferi* (por ensaio imunoenzimático [ELISA]). Resultados falso-positivos são observados. A presença de anticorpos específicos no fluido sinovial ajuda a confirmar que a sinovite se deve à *B. burgdorferi*. Os pacientes com artrite de Lyme geralmente apresentam maiores títulos de anticorpos específicos *anti-Borrelia* do que indivíduos com qualquer outra manifestação da doença, incluindo a neuroborreliose tardia. A infecção pode persistir por anos em áreas como as articulações e o sistema nervoso.

Doença neurológica. Em até 5% dos pacientes não tratados, a *B. burgdorferi* pode causar a neuroborreliose crônica, algumas vezes após longos períodos de infecção latente. Uma polineuropatia axonal crônica pode se desenvolver, sendo manifestada como dor espinhal radicular ou parestesias distais. A encefalopatia de Lyme, que provoca, principalmente, sutis distúrbios cognitivos, é uma possível manifestação tardia. O líquor não apresenta alterações inflamatórias. A tomografia computadorizada do cérebro não fornece informações úteis. Nos pacientes com acometimento do sistema nervoso central, o exame diagnóstico mais sensível é a demonstração da produção de anticorpos *anti-Borrelia burgdorferi* no líquor. A encefalopatia de Lyme pode ser tratada, com sucesso, pela administração intravenosa de ceftriaxona por 1 mês.

INFECÇÃO PERSISTENTE

Alguns autores documentaram a infecção persistente após a instituição dos tratamentos atualmente recomendados. Aproximadamente metade dos pacientes continua a apresentar sintomas menores, como cefaleia, dor musculoesquelética e fadiga, após a antibioticoterapia. Os pacientes que apresentam acometimento cardíaco grave e não respondem rapidamente à antibioticoterapia podem responder à administração de corticosteroides.

A espiroqueta causadora da doença de Lyme pode se disseminar, por via transplacentária, aos órgãos do feto. Mulheres infectadas pela doença de Lyme durante a gestação devem ser imediatamente submetidas ao tratamento.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Na ausência de erupção cutânea, o diagnóstico da doença de Lyme pode ser difícil. Exames laboratoriais de rotina não auxiliam a confirmação do diagnóstico.

SOROLOGIA. A sorologia é o único auxílio laboratorial prático ao diagnóstico (Quadro 15-5). Os exames não são sensíveis durante as primeiras semanas de infecção; 20% a 30% dos pacientes apresentam respostas positivas nesse período, geralmente de isótipo IgM, mas até a convalescência, 2 a 4 semanas depois, aproximadamente 70% a 80% são soropositivos, mesmo após a antibioticoterapia. Após o tratamento, os títulos de anticorpos lentamente diminuem, mas as respostas de IgG, e até mesmo de IgM, podem persistir por muitos anos.

O exame de uma única amostra não discrimina a infecção prévia da atual. Devido ao achado de resultados falsos-positivos mesmo entre as populações saudáveis de áreas não endêmicas, a sorologia é recomendada apenas quando o médico estima que há uma chance em cinco de o paciente apresentar doença de Lyme ativa.

O cultivo de *B. burgdorferi* a partir de uma lesão cutânea ou de sangue é cara e não possui boa sensibilidade.

Resultados falso-positivos. Títulos falso-positivos em ELISA são observados após sífilis, mononucleose infecciosa, febre maculosa das Montanhas Rochosas, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico e em 7% dos doadores normais de bancos de sangue. Os resultados sorológicos observados na sífilis causada pelo *Treponema pallidum* (como a reagina plasmática rápida, exame Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] ou ensaios de micro-hemaglutinação) são geralmente negativos da doença de Lyme, mas, com frequência, o teste de absorção de anticorpos *anti-Treponema* com fluorescência é positivo (Quadro 15-5). Alguns resultados falso-positivos podem ser decorrentes de infecções subclínicas anteriores por *B. burgdorferi* (Fig. 15-33).

Quadro 15-5 **Processo em Duas Etapas do CDC para Detecção da Doença de Lyme**

1. O primeiro passo emprega um teste de ELISA ou IFI. Esses exames são muito sensíveis. Caso o ELISA ou a IFI sejam negativos, é altamente improvável que o indivíduo tenha a doença de Lyme, e nenhum outro exame é recomendado. Caso o ELISA e a IFI apresentem resultado positivo ou indeterminado, uma segunda etapa deve ser realizada para confirmar o diagnóstico.
2. Segunda etapa usa um teste de *Western blot*, que é muito específico para a doença de Lyme, o que significa que o resultado apenas será positivo caso o indivíduo esteja realmente infectado. Caso o *Western blot* seja negativo, sugere-se que o primeiro teste foi um falso-positivo. Algumas vezes, dois tipos de *Western blot* são realizados, "IgM" e "IgG". Os pacientes que são positivos para IgM, mas não IgG, devem repetir o exame após algumas semanas, caso ainda estejam doentes. Se os pacientes ainda forem positivos apenas para IgM e estejam doentes há mais de 1 mês, é provável que esses resultados sejam falso-positivos.

O CDC não recomenda o exame de sangue por *Western blot* sem antes realizar o ELISA ou a IFI, dada a maior possibilidade de achado de resultados falso-positivos. Tais resultados podem fazer com que o paciente receba o tratamento para a doença de Lyme sem estar acometido por ela e, consequentemente, não ser submetido à terapia adequada para a causa real de sua enfermidade.

*O CDC recomenda a realização do processo em duas etapas em exames de sangue para detecção da doença de Lyme. As duas etapas podem ser usadas com a mesma amostra de sangue.

CULTURA E BIOPSIA. A cultura ou a visualização direta de *B. burgdorferi* em amostras de pacientes é possível, mas difícil. Com a coloração por prata de Warthin-Starry, a espiroqueta foi observada, geralmente na derme papilar, em 86% das lesões de eritema crônico migratório.

SUPERDIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE LYME. Em áreas onde a doença causa muita ansiedade, pacientes e médicos frequentemente atribuem casos clínicos à doença de Lyme. O diagnóstico incorreto pode levar à instituição da antibioticoterapia inadequada. A ansiedade acerca das possíveis manifestações tardias da doença de Lyme fez com que essa enfermidade se tornasse um "diagnóstico de exclusão" em muitas áreas endêmicas. A apresentação de sintomas brandos a moderados após a instituição do tratamento adequado e o diagnóstico errôneo de fibromialgia e fadiga podem, de forma incorreta, sugerir a persistência da infecção, levando à instituição de uma nova antibioticoterapia. A atenção à ansiedade dos pacientes e a maior consciência desses problemas musculoesqueléticos após o término da terapia deve reduzir o tratamento desnecessário da doença de Lyme já curada.

SUBDIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE LYME. A maioria dos sintomas da infecção por *B. burgdorferi* não é patognomônica. Sintomas inespecíficos podem persistir por meses, mesmo após o tratamento, e a resolução das características tardias da doença de Lyme pode levar meses a anos. O eritema em expansão do EM pode ser similar ao observado em picadas de aranha. A radiculoneuropatia é diagnosticada como hérnia de disco cervical. A meningite linfocítica é erroneamente diagnosticada como meningite



Figura 15-33 *Borrelia burgdorferi*. A espiroqueta *B. burgdorferi*, transmitida por carrapatos, causa a doença de Lyme (mostrada aqui à microscopia em fundo escuro).

viral. A monoartrite pode ser diagnosticada como artrite reumatoide atípica ou artrite séptica. Médicos de áreas endêmicas devem ter um alto índice de suspeita para essa doença que pode confundir e mimetizar tantas outras enfermidades.

TRATAMENTO

RISCO DE INFECÇÃO. O risco de aquisição de doença de Lyme após a picada de carrapatos é de 3,2% em áreas onde a prevalência da enfermidade é alta. Os carrapatos devem ficar pelo menos parcialmente ingurgitados por sangue (ou seja, devem se alimentar por muitas horas) (Fig. 15-34) antes da transmissão de *B. burgdorferi*. O eritema crônico migratório se desenvolve com maior frequência após picadas não tratadas de ninfas do que de carrapatos adultos fêmeas (8 de 142 picadas [5,6%] *versus* 0 de 97 picadas [0%]) e, principalmente, após picadas de ninfas que se tornaram ao menos parcialmente ingurgitadas por sangue (8 de 81 picadas [9,9%]), em comparação a 0 de 59 picadas de ninfas não alimentadas ou achatadas (0%). Entre os indivíduos picados por ninfas de carrapato, o risco de desenvolvimento de doença de Lyme era de 25% caso o repasto tenha durado 72 horas ou mais e de 0% caso sua duração tenha sido menor. PMID: 11450675

PROGNÓSTICO

O Quadro 15-6 apresenta o resumo da progressão da doença de Lyme não tratada.

ADMINISTRAÇÃO PROFILÁTICA DE DOXICICLINA. Uma única dose de doxiciclina, de 200 mg, administrada 72 horas após a picada do carrapato *I. scapularis* pode prevenir o desenvolvimento da doença de Lyme (Quadro 15-7). A ansiedade acerca da doença de Lyme pode ser o principal fator determinante da decisão sobre a instituição da profilaxia. A educação dos pacientes acometidos por picadas de carrapato sobre o prognóstico excelente da doença de Lyme, mesmo em caso de seu desenvolvimento, pode ser uma solução melhor para a ansiedade do que a administração de doxiciclina.

Pode ser razoável administrar doxiciclina em indivíduos picados por carrapatos em áreas onde a incidência da doença de Lyme é alta e na presença de ninfa de carrapato de cervídeos ao menos parcialmente ingurgitada por sangue.

Quadro 15-6 **Progressão da Doença de Lyme sem Tratamento**

A erupção se resolve em 3-4 semanas
A artrite é comum; a artrite crônica e debilitante é rara.
20% não apresentam manifestações subsequentes da doença de Lyme.
18% apresentam artralgia, mas não artrite; os sintomas duram de 1 mês a 6 anos (em média, 3 anos).
51% apresentam um ou mais episódios de artrite em 2 anos (em média, 6 meses), mas não desenvolvem sinovite crônica; 50% apresentam acometimento do joelho.
11% desenvolvem sinovite crônica em 4 anos (em média, 12 meses); 8% apresentam acometimento do joelho.
2% têm necessidade permanente das articulações.
11% desenvolvem anormalidades neurológicas.
4% têm acometimento cardíaco.

Adaptado de *Ann Intern Med* 107(5):725, 1987. PMID: 3662285

DOENÇA ATIVA. O teste sorológico apresenta baixa sensibilidade na fase inicial da doença. A presença de eritema crônico migratório oferece a melhor oportunidade de diagnóstico. A antibioticoterapia agressiva pode ser instituída com base apenas nesse achado clínico. As recomendações mais recentes estão listadas na Tabelas 15-3 e 15-4.

ERITEMA CRÔNICO MIGRATÓRIO. A antibioticoterapia oral reduz a duração da erupção e, de modo geral, previne o desenvolvimento de sequelas tardias. A duração do tratamento é determinada pela resposta clínica. Recidivas foram observadas com todos os esquemas recomendados; os pacientes que as apresentam podem necessitar de um segundo tratamento. Os esquemas terapêuticos recomendados são eficazes na prevenção de sequelas tardias em crianças; novos episódios de eritema crônico migratório, porém, foram relatados em 11% dos indivíduos entre 1 e 4 anos de idade. Outros estudos mostram que as principais manifestações tardias da doença de Lyme são raramente observadas após a instituição precoce da antibioticoterapia adequada (Tabela 15-4).

REAÇÃO SIMILAR À DE JARISCH-HERXHEIMER. Catorze por cento dos pacientes, geralmente aqueles com a doença mais grave, apresentam intensificação dos sintomas durante as primeiras 24 horas após o início do tratamento. Essa reação similar à de Jarisch-Herxheimer (calafrios intensos, mialgias, cefaleia, febre, aumento da frequência cardíaca e respiratória que perdura por horas e maior visibilidade da erupção cutânea) geralmente ocorre poucas horas após a instituição do tratamento. Independentemente do antibiótico administrado, quase metade dos pacientes apresenta complicações tardias de menor gravidade — episódios recorrentes de letargia e cefaleia ou dor em articulações, tendões, bursas ou músculos.

PREVENÇÃO

Repelentes de carrapatos são divididos entre aqueles aplicados na pele e os aplicados nas roupas. O repelente *N,N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET), usado na pele, repele diversos insetos, incluindo

Quadro 15-7 **Profilaxia da Doença de Lyme**

Uma única dose de doxiciclina pode ser administrada a pacientes adultos (200 mg) e a crianças com, pelo menos, 8 anos de idade (4 mg/kg, até um máximo de 200 mg) na presença de todas as circunstâncias a seguir:

1. O carrapato infestante pode ser identificado, com certeza, como um adulto ou ninfa de *I. scapularis*, que, estima-se, tenha permanecido em repasto por 36 horas, com base em seu ingurgitamento por sangue ou pelo conhecimento do tempo de exposição.
2. A profilaxia pode ser iniciada em até 72 horas após a remoção do carrapato.
3. A informação ecológica indica que a taxa local de infecção desses carrapatos por *B. burgdorferi* é de 20%. Nos Estados Unidos, a infecção de 20% dos carrapatos por *B. burgdorferi* é observada em partes da Nova Inglaterra, áreas dos estados da região atlântica média e em regiões de Minnesota e Wisconsin.
4. O tratamento com doxiciclina não é contraindicado. (A doxiciclina é relativamente contraindicada em gestantes e crianças com menos de 8 anos de idade.)

De *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006. PMID: 17029130

Tabela 15-3 Esquemas Antimicrobianos Recomendados para o Tratamento de Pacientes com Doença de Lyme (ver a Tabela 15-4 para duração da terapia)

Droga	Dosagem para adultos	Dosagem para crianças
Esquemas Orais Preferidos		
Amoxicilina	500 mg, 3 vezes ao dia*	50 mg/kg por dia, divididos em 3 doses (no máximo, 500 mg por dose)*
Doxiciclina	100 mg, 2 vezes ao dia†	Não recomendado para crianças com < 8 anos de idade Para crianças com idade > 8 anos, 4 mg/kg por dia, divididos em 2 doses (no máximo, 100 mg por dose)
Cefuroxima axetil	500 mg, 2 vezes ao dia	30 mg/kg por dia, divididos em 2 doses (no máximo, 500 mg por dose)
Esquemas Orais Alternativos		
Alguns macrolídeos‡	Para os esquemas terapêuticos recomendados, ver a nota de rodapé *d* na Tabela 15-4	Para os esquemas terapêuticos recomendados, ver a nota de rodapé *d* na Tabela 15-4
Esquemas Parenterais Preferidos		
Ceftriaxona	2 g, por via intravenosa, uma vez ao dia	50-75 mg/kg por dia, por via intravenosa, em dose única (no máximo, 2 g)
Esquemas Parenterais Alternativos		
Cefotaxima	2 g, por via intravenosa, a cada 8 horas§	150-200 mg/kg por dia, divididos em 3-4 doses (no máximo, 6 g por dia§
Penicilina G	18-24 milhões de unidades por dia, por via intravenosa divididas em administrações a cada 4 horas§	200.000-400.000 unidades por dia, por via intravenosa, divididas em administrações a cada 4 h§ (não exceder 18-24 milhões de unidades ao dia)

*Embora uma dose maior, administrada 2 vezes ao dia, possa ser igualmente eficaz, devido à ausência de dados sobre a eficácia, a administração 2 vezes ao dia não é recomendada.

†As tetraciclinas são relativamente contraindicadas em gestantes ou mulheres em lactação e em crianças < 8 anos de idade.

‡Dada sua menor eficácia, os macrolídeos são reservados a pacientes que não podem receber tetraciclinas, penicilinas e cefalosporinas ou ainda são intolerantes a essas drogas.

§A dose deve ser reduzida em pacientes com diminuição da função renal.

De Infectious Diseases Society of America (IDSA): Guidelines for Lyme disease 2006, *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006. PMID: 17029130



Figura 15-34 O carrapato de cervídeos (*Ixodes dammini*), parcialmente ingurgitado (à esquerda) e não ingurgitado (à direita).

Tabela 15-4 Terapia Recomendada para Pacientes com Doença de Lyme*

Indicação	Tratamento	Duração, dias (faixa)
Picada de carrapato nos Estados Unidos	Doxiciclina, 200 mg, em dose única[a,b] (4 mg/kg em crianças ≥8 anos de idade) e/ou observação	—
Eritema crônico migratório	Tratamento oral[c,d]	14 (14-21)[e]
Doença neurológica inicial		
Meningite ou radiculopatia	Tratamento parenteral[c,f]	14 (10-28)
Paralisia de nervo craniano[e,g]	Tratamento oral[c]	14 (14-21)
Doença cardíaca	Tratamento oral[a,c,h] ou tratamento parenteral[a,c,h]	14 (14-21)
Linfocitoma por *Borrelia*	Tratamento oral[c,d]	14 (14-21)
Doença tardia		
Artrite sem doença neurológica	Tratamento oral[c]	28
Artrite recorrente após tratamento por via oral	Tratamento oral[a,c]	28
	Tratamento parenteral[a,c]	14 (14-28)
Artrite refratária a antibióticos[i]	Terapia sintomática[j]	—
Doença do sistema nervoso central ou do periférico	Tratamento parenteral[f]	14 (14-28)
Acrodermatite crônica atrofiante crônica	Tratamento oral[c]	14 (14-28)
Síndrome pós-doença de Lyme	Considere e avalie outras possíveis causas de sintomas; se nada for encontrado, administre a terapia sintomática[a]	—

*NOTA: Independente da manifestação clínica da doença de Lyme, a resposta completa ao tratamento pode ser retardada para além da duração da administração. Recidivas podem ser observadas em qualquer um desses esquemas; pacientes que apresentem sinais objetivos de recidiva podem necessitar de um segundo período de tratamento.

[a]Ver texto.

[b]Uma dose única de doxiciclina pode ser administrada a pacientes adultos e crianças com idade igual ou superior a 8 anos na presença de todas as circunstâncias a seguir: (1) o carrapato aderido pode ser identificado, com certeza, como adulto ou ninfa de *Ixodes scapularis*, com estimativa de repasto de 36 horas ou mais, baseada no grau de ingurgitamento do carrapato por sangue ou conhecimento do tempo de exposição ao artrópode; (2) a profilaxia pode ser iniciada em até 72 horas após a remoção do carrapato; (3) a informação ecológica indica que a taxa de infecção local desses carrapatos por *Borrelia burgdorferi* é maior ou igual a 20%; e (4) a administração de doxiciclina não é contraindicada. Para os pacientes que não preenchem esses critérios, recomenda-se a observação.

[c]Ver a Tabela 15-3.

[d]Em pacientes adultos intolerantes à amoxicilina, doxiciclina e cefuroxima axetil, a azitromicina (500 mg, por via oral, por dia, por 7 a 10 dias), a claritromicina (500 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, por 14 a 21 dias, caso a paciente não esteja grávida) ou a eritromicina (500 mg, por via oral, 4 vezes ao dia, por 14 a 21 dias) pode ser administrada. Para crianças, as doses recomendadas desses agentes são as seguintes: azitromicina, 10 mg/kg por dia (no máximo, 500 mg por dia); claritromicina, 7,5 mg/kg, 2 vezes ao dia (no máximo, 500 mg por dose); e eritromicina, 12,5 mg/kg, 4 vezes ao dia (no máximo, 500 mg por dia). Os pacientes submetidos ao tratamento com macrolídeos devem ser cuidadosamente observados, garantindo a resolução das manifestações clínicas.

[e]Quando a doxiciclina é utilizada, o tratamento por dez dias é eficaz; com outras drogas de primeira linha, a eficácia de esquemas terapêuticos de 10 dias de duração é desconhecida.

[f]Em pacientes adultas não gestantes intolerantes a agentes betalactâmicos, a administração de doxiciclina (200 a 400 mg/dia, por via oral [ou intravenosa, caso a paciente não possa receber medicamentos orais]), em duas doses divididas, pode ser adequada. Em crianças com idade igual ou superior a 8 anos, a dosagem de doxiciclina para essa indicação é de 4 a 8 mg/kg por dia, em duas doses divididas (dose máxima diária de 200 a 400 mg).

[g]Ver texto. Pacientes que não apresentam evidências clínicas de meningite podem ser submetidos ao tratamento por via oral. A terapia antibiótica parenteral é recomendada a pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de meningite coexistente. A maior parte da experiência com o uso da antibioticoterapia oral é em pacientes com paralisia do sétimo nervo craniano. Não se sabe se o tratamento oral é eficaz em pacientes que apresentam outras neuropatias cranianas. A decisão entre a terapia antimicrobiana oral e parenteral em pacientes com outras neuropatias cranianas deve ser individualizada.

[h]Um esquema antibiótico parenteral é recomendado no início da terapia em pacientes que foram hospitalizados para monitoramento cardíaco; o tratamento oral pode ser usado em substituição, para completar a terapia ou tratar pacientes ambulatoriais. A colocação de um marca-passo temporário pode ser necessária em pacientes com bloqueio cardíaco avançado.

[i]A artrite refratária a antibióticos associada à doença de Lyme é operacionalmente definida como sinovite persistente por, no mínimo, 2 meses após o término da administração intravenosa de ceftriaxona (ou após o término de dois tratamentos de 4 semanas de duração com antibióticos administrados por via oral a pacientes intolerantes a cefalosporinas). Além disso, a PCR de amostras de fluido sinovial (e amostras de tecido sinovial, se disponíveis) é negativa para ácidos nucleicos de *B. burgdorferi*.

[j]A terapia sintomática pode ser composta por agentes anti-inflamatórios não esteroidais, injeções intra-articulares de corticosteroides, ou outros medicamentos; a consulta com um reumatologista é recomendada. Caso a sinovite persistente esteja associada à dor significativa ou limite a função, a sinevectomia atroscópica pode reduzir a duração da inflamação articular.

De Infectious Diseases Society of America (IDSA): Guidelines for Lyme disease 2006, *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006. PMID: 17029130

carrapatos. O *spray* de permetrina, aplicado nas roupas, parece ser um repelente de carrapatos seguro e eficaz. É especialmente importante detectar e remover os carrapatos assim que possível, já que a transmissão da *B. burdorferi* é improvável caso o inseto seja removido em até 48 horas.

VACINA PARA DOENÇA DE LYME. A vacina humana recombinante de proteína de superfície externa (LYMErix®, SmithKline Beecham) foi licenciada em 1998, para uso em indivíduos de 15 a 70 anos de idade, que vivem ou trabalham em áreas de risco moderado a alto. A vacina foi retirada do mercado por falta de uso.

Febre maculosa e não maculosa das Montanhas Rochosas

O nome febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR) foi cunhado para descrever a doença primeiramente observada em Bitter Root Valley, a oeste do estado de Montana, nos Estados Unidos. Naquele país, a doença é observada em muitas áreas (Fig. 15-35).

Quatro estados norte-americanos (Carolina do Norte, Oklahoma, Tennessee e Carolina do Sul) são responsáveis por 48% dos casos relatados.

RICKETTSIA RICKETTSII E CARRAPATOS

A febre maculosa das Montanhas Rochosas (FMMR) é causada por *R. rickettsii* e transmitida por picadas de carrapatos. As riquétsias são liberadas pelas glândulas salivares dos carrapatos durante as 6 a 10 horas em que esses insetos ficam presos ao hospedeiro.

Nem todas as espécies de carrapatos são vetores eficazes de *Rickettsia* e, mesmo nas espécies vetoras, nem todos os carrapatos estão infectados. De modo geral, apenas 1% a 5% dos carrapatos vetores de uma determinada área estão infectados. Diversos carrapatos vetores podem transmitir os micro-organismos transmissores da FMMR, mas os primários são o carrapato americano de cães, *Dermacentor variabilis*, no leste dos Estados Unidos, e o carrapato da madeira das Montanhas Rochosas, *Dermacentor andersoni*, no oeste do país. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos é observada nos estados do leste, como Tennessee e Carolina do Norte. Adultos de ambas as espécies de carrapatos se alimentam de diversos mamíferos de porte médio a grande e de humanos. Os carrapatos são geralmente trazidos ao contato humano por cães e gatos de estimação (carrapatos de cães também podem fazer o repasto em gatos).

INCIDÊNCIA

A maior incidência da doença é observada na faixa etária entre 5 e 9 anos. Nos Estados Unidos, 95% dos pacientes relatam o aparecimento da doença entre 1º de abril e 30 de setembro, o período em que os carrapatos são mais ativos.

PATOLOGIA

A *Rickettsia* infecta o endotélio e a parede dos vasos, mas não o tecido cerebral. A FMMR é uma infecção causada por riquétsias primariamente de células endoteliais, que normalmente apresentam potente função anticoagulante. Devido à infecção e lesão de células endoteliais, o sistema hemostático apresenta alterações bastante variáveis, de uma redução discreta no número de plaquetas (frequentemente observada) a coagulopatias graves, como a trombose de veias profundas e a coagulação intravascular disseminada (rara). Após as picadas de carrapatos, os micro-organismos se disseminam pela corrente sanguínea e se multiplicam em células do endotélio vascular, gerando manifestações multissistêmicas. Os efeitos da infecção disseminada das células endoteliais incluem aumento da permeabilidade vascular, edema, hipovolemia, hipotensão, azotemia pré-renal e, em casos com risco de morte, edema pulmonar, choque, necrose tubular aguda e meningoencefalite.

TAXAS DE INCIDÊNCIA DA FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS EM 2002, SEGUNDO O CDC



Figura 15-35

FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS



Figura 15-36 A distribuição clássica das erupções cutâneas nas palmas das mãos (mostrada aqui) e nas plantas dos pés é observada em uma fase relativamente tardia da doença. Alguns relatos documentam que 36% a 80% dos pacientes com FMMR não apresentam a distribuição clássica das erupções cutâneas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés.



Figura 15-37 A característica erupção em petéquias acomete as palmas das mãos e as plantas dos pés em até 50% a 80% dos pacientes. 10% a 15% dos pacientes não desenvolvem erupções cutâneas.



Figura 15-38 Erupção generalizada em petéquias, acometendo toda a superfície cutânea, incluindo as palmas das mãos e as plantas dos pés.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Uma semana (variando de 3 a 21 dias) após a picada, há o aparecimento súbito de febre (94%), cefaleia intensa (88%), mialgia (85%) e vômito (60%). A princípio, os sinais são difíceis de distinguir daqueles provocados por infecções virais autolimitantes.

Erupções cutâneas são observadas em 83% dos casos e geralmente surgem no 4º dia. A erupção progride por uma sequência de estágios e distribuições que nunca são patognomônicas. Primeiramente, acomete os punhos e tornozelos. Em horas, surge nas palmas das mãos e nas plantas dos pés (73%) (Figs. 15-36 e 15-37); a seguir, torna-se generalizada. A princípio, a erupção é discreta, macular e empalidece ao ser pressionada; em 2 a 4 dias, passa a se apresentar como petéquias (Fig. 15-38). A erupção é muito difícil de ser observada em indivíduos negros, o que pode explicar a maior taxa de mortalidade devido à FMMR nessa população (16%) em comparação a brancos (3%). Em aproximadamente 15% dos casos, a erupção cutânea não é observada; a doença é, então, denominada febre não maculosa das Montanhas Rochosas. A doença não maculosa é muito mais comum em adultos. A esplenomegalia é observada em 50% dos casos. A febre cede em 2 a 3 semanas, e a erupção, se presente, desaparece com hiperpigmentação residual. Embora a taxa de mortalidade total varie entre 3% e 7%, mais de 30% dos indivíduos não tratados podem vir a óbito.

A morte é geralmente resultante da disseminação visceral e pelo sistema nervoso central (SNC), levando a choque irreversível. Muitos dos pacientes que vão a óbito apresentam progressão fulminante da doença, falecendo em 1 semana. Em muitos casos, a nefrite intersticial é encontrada à necropsia. A presença de insuficiência renal aguda é fortemente associada à morte. Morbidade significativa a longo prazo (p. ex., paraparesia, perda de audição, neuropatia periférica, incontinências urinária e fecal, disfunção cerebelar, vestibular e motora, doenças da linguagem) é comumente observada em pacientes acometidos pela FMMR grave.

Em seus estágios iniciais, a FMMR pode ser similar a outras doenças. Apenas 3% a 18% dos pacientes apresentam erupção cutânea, febre e histórico de exposição a carrapatos à primeira consulta. A FMMR deve ser considerada suspeita em pacientes de áreas endêmicas que apresentam febre, cefaleia e mialgias, mas não erupção cutânea. Tosse, estertores, náuseas, vômitos, dor abdominal, estupor e meningismo são também sintomas da doença. Trombocitopenia e hiponatremia devem indicar a possibilidade de acometimento pela FMMR.

DIAGNÓSTICO

O retardo no diagnóstico e a instituição tardia da terapia específica (p. ex., 5 ou mais dias após o aparecimento da doença) estão associados a um risco substancialmente maior de morte. O diagnóstico deve ser baseado em critérios clínicos (febre, cefaleia, erupção cutânea, mialgia) e epidemiológicos (exposição a carrapatos), já que a confirmação laboratorial pode não ser obtida antes de 10 a 14 dias após o aparecimento da doença.

LABORATORIAL. O leucograma geralmente está normal, mas um número maior de neutrófilos imaturos pode ser observado. Trombocitopenia, elevações discretas das concentrações de transaminases hepáticas e hiponatremia podem ser encontrados.

Quando o líquor é avaliado, uma pleocitose (geralmente maior que 100 células/μL) geralmente é observada (com predomínio de células polimorfonucleares ou linfocíticas). Níveis moderadamente elevados de proteína (100 a 200 mg/dl) e glicemia normal são comumente observados em pacientes com FMMR. A presença de diplococos Gram-negativos, a glicemia muito baixa (ou seja, inferior a 20 a 30 mg/dL) ou a pleocitose neutrofílica é mais sugestiva de meningite meningocóccica. A distinção confiável entre a FMMR e a infecção meningocóccica, baseada em exames laboratoriais, é difícil (a não ser que uma cultura do micro-organismo seja obtida). O tratamento empírico, portanto, é necessário em pacientes com febre e erupção cutânea, assim como naqueles em que nenhuma das duas enfermidades pode ser descartada.

O diagnóstico clínico, que é difícil, raramente é auxiliado por achados laboratoriais, já que, de modo geral, anticorpos apenas são detectados na fase de convalescência. As avaliações sorológicas usam o ensaio de imunofluorescência indireta (IFI).

A sensibilidade da IFI dependente do momento da coleta da amostra. Os exames sorológicos são negativos nos primeiros dias. Com a progressão da doença, em 7 a 10 dias, a sensibilidade da IFI aumenta. Estima-se que a IFI apresente 94% a 100% de sensibilidade após 14 dias da doença. O teste sequencial de duas amostras de soro ou plasma, para mostrar a elevação dos títulos de IgM ou IgG, é essencial à confirmação da infecção aguda. As amostras devem ser obtidas com, no mínimo, 2 a 3 semanas de intervalo, para detecção de um aumento igual a 4 vezes ou mais no título de anticorpos.

TRATAMENTO

Até que exames diagnósticos precoces confiáveis sejam desenvolvidos, um ensaio terapêutico, com tetraciclina, deve ser aventado em qualquer paciente de área endêmica que apresente febre, mialgia e cefaleia durante os meses de verão. A maioria dos antibióticos de amplo espectro, incluindo penicilinas, cefalosporinas e sulfas, é ineficaz no tratamento da FMMR.

A doxiciclina é a droga de escolha em crianças e adultos. A dose é de 100 mg, administrada 2 vezes ao dia (por vias oral ou intravenosa) em adultos e de 2,2 mg/kg peso corpóreo por administração, 2 vezes ao dia (por vias oral ou intravenosa) em crianças com menos de 45,4 kg. O tratamento deve ser mantido por no mínimo 3 dias após o desaparecimento da febre, geralmente durando 5 a 7 dias. O uso limitado desse fármaco em crianças de até 6 a 7 anos de idade tem um efeito mínimo sobre a coloração dos dentes incisivos permanentes. Entre os 6 e 7 anos de idade, o risco de coloração por tetraciclina tem consequências mínimas, porque a formação visível do dente já está completa. Em pacientes reinfectados pela FMMR, até cinco tratamentos com doxiciclina podem ser administrados com risco mínimo de coloração dentária.

O uso de tetraciclinas pode ser justificado durante a gestação em situações de risco de morte. O uso da tetraciclina durante a gestação é associado à descoloração amarelo-fluorescente dos dentes e à hepatotoxicidade materna. O cloranfenicol pode ser o tratamento preferido durante a gravidez, mas deve-se ter cuidado ao administrá-lo no terceiro trimestre, dados os riscos associados de síndrome do bebê cinzento. A dose recomendada é de 50 a 75 mg/kg por dia, dividida em quatro administrações. Não existe preparação oral.

Outras causas de infecções do sistema nervoso central, como *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae*, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, principalmente em indivíduos

jovens. Nos casos em que o diagnóstico é incerto, a instituição da terapia empírica com cloranfenicol pode ser indicada.

PROGNÓSTICO

Pacientes com FMMR submetidos à terapia específica em até 5 dias após o aparecimento dos sintomas apresentaram menor mortalidade do que aqueles em que o tratamento foi iniciado após esse período. Os preditores da falha médica em iniciar a terapia à primeira consulta foram a ausência de erupção cutânea e o atendimento nos primeiros 3 dias de doença. Em casos graves, o manejo de fluido é desafiador.

Paralisia por picada de carrapato

A paralisia por picada de carrapato é uma doença rara, caracterizada por uma paralisia flácida, aguda e ascendente, frequentemente confundida com outros distúrbios neurológicos agudos (p. ex., síndrome de Guillain-Barré ou botulismo).

A paralisia por picada de carrapato é provavelmente resultante da presença de uma neurotoxina na saliva do carrapato, injetada durante o repasto do inseto. A doença é mais comum em crianças, principalmente meninas com cabelos longos e espessos. O carrapato, que se esconde no couro cabeludo, na virilha ou em outras áreas insuspeitas, deve ficar no hospedeiro por 5 a 7 dias antes do aparecimento dos sintomas. De modo geral, a doença começa com fraqueza nos membros inferiores, progredindo em horas para quedas e incoordenação devido à fraqueza muscular. Em seguida, a fraqueza de nervos cranianos, com disartria e disfagia, provoca paralisia bulbar, insuficiência respiratória e morte. As crianças podem apresentar inquietação, irritabilidade e mal-estar. O paciente se queixa de fadiga, irritabilidade e parestesia em membros inferiores, seguidas por perda de coordenação e paralisia ascendente em 24 horas. Nos estágios iniciais, não há dor ou febre. A morte por insuficiência respiratória pode ocorrer caso o carrapato não seja observado e removido. A recuperação é observada 24 horas após a remoção do inseto.

Nos Estados Unidos e no Canadá, as espécies mais frequentemente associadas à paralisia por picada de carrapato são o carrapato da madeira das Montanhas Rochosas (*D. andersoni*) e o carrapato americano de cães (*D. variabilis*). Na América do Norte, a maioria dos casos ocorre entre abril e junho, quando carrapatos *Dermacentor* adultos emergem da hibernação e buscam ativamente seus hospedeiros.

Remoção de carrapatos

Uma ferramenta plástica simples, denominada TICKED OFF®, remove carrapatos, incluindo seu aparelho bucal (Fig. 15-39). Os carrapatos embebidos são removidos completamente, em um único movimento, enquanto a concavidade contém o inseto até seu descarte. A ferramenta pode ser usada em qualquer direção, removendo os carrapatos de frente, costas ou lados. O TICKED OFF® é seguro na vertical. A aplicação de uma pequena pressão para baixo empurra a ferramenta para frente, de modo a cercar o carrapato em três lados, prendendo-o à porção menor do "V". O deslizar contínuo libera o carrapato. Atualmente, essas ferramentas baratas são facilmente encontradas.

Carrapatos ixodídeos são difíceis de remover, porque seu aparelho bucal fica grudado à pele. A remoção mecânica pode ou não remover o cimento que liga o inseto à pele. Caso o cimento, ou material "céreo", não esteja ligado ao aparelho bucal após a remoção, ainda está na pele, e deve ser removido para impedir irritação e infecção subsequentes. Os carrapatos continuam a salivar após a extração e devem ser descartados imediatamente. Em um estudo, a aplicação de vaselina, esmalte de unhas, álcool isopropílico ou fósforos em brasa não induziu a liberação do carrapato. Objetos quentes podem fazer o carrapato salivar ou regurgitar fluidos infectados na ferida.



Figura 15-39 *TICKED OFF®*. Uma ferramenta plástica usada na extração de carrapatos. O carrapato inteiro, inclusive seu aparelho bucal, é removido.



Figura 15-40 Granuloma por picada de carrapato. Uma reação nodular de tamanho variável, entre 0,5 e 2 cm. Esse nódulo desenvolve-se e progride em dias a meses após a picada.

Os carrapatos não devem ser removidos através de contato digital direto, dado o perigo de contrair a infecção por riquétsia. Os carrapatos *Dermacentor* são removidos através da delicada tração firme e constante; seu aparelho bucal geralmente se separa da pele, mas ainda está ligado ao inseto. O *Ixodes dammini* raramente pode ser removido intacto através da extração manual. Quando liberado, seu aparelho bucal permanece abaixo da superfície cutânea. As partes residuais podem ser contidas, causando poucos danos, ou produzir irritação crônica ou estimular uma reação de corpo estranho, resultando na formação de um nódulo denominado granuloma por picada de carrapato (Fig. 15-40). A torção ou puxão do carrapato durante a remoção pode romper o aparelho bucal. A manipulação do corpo do carrapato pode levar ao escape de fluidos infecciosos, que entram na pele do hospedeiro ou do indivíduo que está fazendo a remoção. O corpo do inseto também não deve ser apertado, pois fluidos adicionais podem ser injetados na pele.

DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO E ENFERMIDADES RELACIONADAS

A doença da arranhadura do gato é causada pelo micro-organismo *Bartonella henselae*. Nos Estados Unidos, cerca de 22.000 casos de doença da arranhadura do gato são observados a cada ano.

A doença da arranhadura do gato é geralmente benigna e autolimitante. O contato com gatos é documentado em 99% dos casos e, na maioria deles, o animal é jovem. A doença da arranhadura do gato não é facilmente adquirida. Geralmente, apenas um membro da família é afetado, e os adultos raramente apresentam sintomas, mesmo quando todos são expostos ao mesmo animal. A bactéria é transmitida aos humanos através de arranhões ou mordeduras. Os gatos não precisam arranhar para transmitir a doença. Em pacientes imunocompetentes, a bactéria é responsável pela doença da arranhadura do gato, caracterizada pelo aumento de volume dos linfonodos nas proximidades do local de entrada do patógeno. Em 5% a 13% dos casos, a doença é mais grave, incluindo hepatite, síndrome oculoglandular de Parinaud, complicações neurológicas ou retinite estrelada. Em pacientes imunocomprometidos, a *B. henselae* é responsável pela angiomatose bacilar, pela hepatite e esplenite peliosa bacilar, bacteremia aguda e recidivante ou endocardite.



Figura 15-41 Doença da arranhadura do gato. Uma pápula ou pústula vermelha e sensível desenvolve-se no local de inoculação.

BARTONELLA HENSELAE

O agente causador é o bacilo pleomórfico, Gram-negativo, *Bartonella* (anteriormente, *Rochalimaea*) *henselae*, transmitido por gatos. Os gatos são carreadores saudáveis e assintomáticos, podendo apresentar bacteremia por meses ou anos. A *B. henselae* pode ser transmitida entre os gatos através de pulgas. Aproximadamente 10% a 16% dos gatos domésticos e 33% a 50% dos gatos de rua carreiam essa bactéria no sangue. A ocorrência desta doença é mais provável em gatos domésticos de menos de 1 ano de idade infestados por pulgas.

Manifestações clínicas

Em um estudo, o local de inoculação primário foi observado em 93% dos casos. Uma mácula vermelha surge no local de contato e se desenvolve em uma pápula não pruriginosa (picadas de inseto coçam, mas pápula da doença da arranhadura do gato, não), 3 a 5 dias após a exposição ao gato; mais tarde, a pápula evolui para uma vesícula preenchida por fluido estéril. A progressão da pápula em vesícula e crosta leva de 2 a 3 dias (Fig. 15-41).

A linfoadenopatia regional é observada em 1 a 2 semanas. A localização da linfoadenopatia depende do local de inoculação, sendo mais comumente observada na axila, no pescoço, na mandíbula e na virilha. A pápula pode passar despercebida ou ser atribuída a lesões, e a linfoadenopatia pode não ser notada. A lesão persiste por 1 a 3 semanas, com algumas persistindo por até 3 meses, e termina com a formação de uma cicatriz similar à da catapora. O aumento de volume de linfonodos pode persistir por meses, com resolução gradual. Em 12% dos casos, os linfonodos sofrem necrose focal em 5 semanas. Considere a possibilidade de doença da arranhadura do gato em adultos que apresentam linfoadenopatia crônica e são proprietários desses animais (Quadro 15-8).

A maioria dos pacientes apresenta sintomas brandos de dor generalizada, mal-estar e anorexia. A temperatura corpórea geralmente é normal, mas, em cerca de 33% dos casos, fica acima de 39°C. A inoculação nas pálpebras ou próxima a elas provoca conjuntivite palpebral não dolorosa, linfoadenopatia pré-auricular

Quadro 15-8 **Critérios Diagnósticos da Doença da Arranhadura do Gato**

O diagnóstico requer a presença de três dos quatro critérios a seguir:

- Linfoadenopatia na ausência de outra razão (pode não ser percebida, por ainda não ter se desenvolvido ou estar na forma subclínica)
- Título ou teste cutâneo positivo para *Bartonella henselae*
- Conhecido contato com gatos, preferencialmente com pústula ou pápula no local de inoculação
- Presença de bacilos em biopsia de linfonodo, necrose

e febre, caracterizando a variante mais comum da doença da arranhadura do gato (a síndrome oculoglandular de Parinaud).

Doenças sistêmicas graves — incluindo hepatoesplenomegalia, lesões osteolíticas, abscessos e granulomas esplênicos, massas mediastinais, encefalopatia e neurorretinite — são incomuns.

MANIFESTAÇÕES OFTÁLMICAS. As manifestações oftálmicas da bartonelose podem ser observadas em até 13% dos pacientes com a doença da arranhadura do gato sistêmica, incluindo a síndrome oculoglandular de Parinaud: conjuntivite granulomatosa acompanhada por linfoadenopatia pré-auricular, neurorretinite e coriorretinite focal. A maioria dos pacientes se recupera sem sequelas.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS. Um estudo de grande porte caracterizou as complicações neurológicas da doença da arranhadura do gato. A encefalopatia foi observada em 80% dos pacientes; 20% apresentaram acometimento de nervos cranianos e periféricos, com paresia de nervos faciais, neurorretinite ou neurite periférica. A idade média dos pacientes acometidos pela encefalopatia foi de 10,6 anos (variando de 1 a 66 anos). Quase 2 vezes mais pacientes do sexo masculino que do sexo feminino foram afetados. Cinquenta por cento dos pacientes não apresentaram febre; apenas 26% tiveram febre acima de 39° C. Convulsões foram observadas em 46% dos pacientes e comportamentos combativos em 40%. A letargia, com ou sem coma, foi acompanhada por sinais neurológicos variáveis. Os resultados de exames laboratoriais, incluindo técnicas de diagnóstico por imagem do SNC, foram inconsistentes e não diagnósticos. Todos os pacientes se recuperaram em 12 meses; em 78%, a recuperação se deu entre a 1ª e a 12ª semanas. Não houve sequelas neurológicas. O tratamento consistiu em controle das convulsões e medidas de suporte.

Angiomatose bacilar

A angiomatose bacilar é uma doença vascular proliferativa mais comumente associada à infecção prolongada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outras imunossupressões significativas. Observa-se febre prolongada, artralgia, perda de peso e esplenomegalia, com duração de 2 ou mais semanas. Nódulos angiomatosos múltiplos e amplamente distribuídos, similares ao sarcoma de Kaposi, acompanhados por sintomas da doença da arranhadura do gato sistêmica, foram primeiramente relatados em pacientes acometidos pela síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Existem três lesões características: pápulas granulomatosas granuloma piogênico-símile (Fig. 15-42), placas eritematosas induradas e nódulos subcutâneos. Essas lesões podem ter entre 1 mm e vários centímetros de diâmetro e ser dolorosas. As pápulas granuloma piogênico-símile sangram com facilidade. As lesões cutâneas e parenquimatosas podem também ser observadas em pacientes imunocomprometidos, como receptores de transplantes cardíacos e renais. Indivíduos imunocompetentes também podem desenvolver a angiomatose bacilar cutânea. O diagnóstico é frequentemente baseado apenas nos achados histológicos. O hemangioma capilar lobular (granuloma piogênico comum) não está associado à infecção por *Bartonella* spp. *PMID: 16310070*



Figura 15-42 Angiomatose bacilar. A lesão característica é uma pápula de coloração vermelho-arroxeada de cerca de 0,5 a 1 cm de diâmetro.

Com base em relatos de casos e pequenas séries, a eritromicina (500 mg, 4 vezes ao dia) e doxiciclina (100 mg, 2 vezes ao dia) parecem ser eficazes. A duração do tratamento inicial deve ser de no mínimo 4 semanas. Nas recidivas, a reinstituição do tratamento por mais tempo (diversos meses) deve ser aventada até o retorno da imunocompetência. Rifampina, trimetoprima-sulfametoxazol e ciprofloxacino também podem ser eficazes.

Diagnóstico da doença da arranhadura do gato

O diagnóstico pode ser estabelecido pelo achado de uma lesão primária, acompanhada por linfoadenopatia e histórico de exposição íntima a gatos. Na presença dessas condições, a biopsia de linfonodo pode não ser necessária.

O diagnóstico sorológico, usando métodos de imunofluorescência indireta (IFI), é baseado no achado de títulos elevados de IgM (≥ 1:20) ou IgG (≥ 1:256) ou em uma elevação de quatro vezes nos títulos de IgG entre soros obtidos na fase aguda e de convalescença da doença.

OS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS EM LINFONODOS VARIAM COM O PASSAR DO TEMPO

A coloração por prata de Warthin-Starry de amostras de linfonodos e da pele no local primário de inoculação mostra pequenos bacilos pleomórficos. Esses bacilos, Gram-negativos, são encontrados no interior das células e são mais abundantes em áreas de necrose de pele e linfonodos. A presença de lesões primárias deve ser cuidadosamente verificada em pacientes jovens com linfoadenopatia unilateral. Pode ser similar a um inchaço ou uma espinha, ficando escondida no couro cabeludo, no lóbulo do pavilhão auricular ou entre os dedos.

O bacilo pode crescer em cultura, mas isso não é rotineiramente realizado. O diagnóstico diferencial inclui a doença micobacteriana não tuberculosa.

Tratamento

Em hospedeiros normais, a maioria dos casos não requer a administração de antibióticos. Por outro lado, em pacientes imunocomprometidos, essas infecções são tratadas, com sucesso, com

ciprofloxacino, trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina, azitromicina, eritromicina, rifampina e gentamicina. O tratamento da doença da arranhadura do gato com agentes antimicrobianos tem resultados variáveis. A administração de azitromicina leva à regressão do tamanho dos linfonodos 30 dias após sua instituição. Em caso de administração de terapia antimicrobiana, os pacientes com peso inferior a 45,5 kg devem receber 500 mg de azitromicina, por via oral, no primeiro dia e, a seguir, 250 mg, 1 vez ao dia, por mais 4 dias. Pacientes com peso acima de 45,5 kg devem receber 10 mg/kg, por via oral, no primeiro dia e, a seguir, 5 mg/kg entre os dias 2 e 5. A resistência a cefalosporinas de primeira geração está correlacionada ao insucesso clínico do tratamento. Linfonodos supurados devem ser aspirados com agulhas de calibre 16 ou 18.

MORDEDURAS HUMANAS E DE ANIMAIS

Mordeduras de animais, principalmente cães e gatos, são lesões comuns (Fig. 15-43). A maioria das feridas cicatriza com a instituição da terapia conservativa, com limpeza e desinfecção do local acometido. Algumas mordeduras de animais são graves ou fatais.

Espécies de *Pasteurella* são os patógenos mais comumente encontrados em mordeduras de cães ou gatos. A seguir, *Streptococcus, Staphylococcus, Moraxella, Corynebacterim* e *Neisseria* são os isolados aeróbicos mais comuns. *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* são relativamente infrequentes. Os anaeróbicos raramente estão presentes de forma isolada; a maioria das infecções é mista. *Fusobacterium, Bacteroides, Porphyromonas* e *Prevotella* são as espécies de anaeróbios predominantes. Os anaeróbios são mais frequentemente isolados de mordeduras de gatos que de cães e de lesões por puntura nos braços, em comparação a outras partes do corpo.

Bactérias anaeróbicas e aeróbias infectam feridas provocadas por mordeduras humanas. Os humanos albergam mais patógenos que os animais. As mordeduras humanas apresentam maior incidência de infecções e complicações graves. Existem dois tipos de mordeduras humanas. As feridas por oclusão ocorrem quando os dentes são inseridos na pele. As lesões por punho fechado (quando quem desfere o soco na boca de outrem) ocorrem quando os dentes penetram na mão. Essas lesões requerem avaliação radiográfica e cirúrgica, já que graves complicações resultam da penetração de ossos ou cartilagens. As bactérias são carreadas além do local de penetração, abaixo da pele, quando os tendões se movimentam. A ferida geralmente tem 5 mm de extensão. A mão torna-se dolorosa e apresenta aumento de volume em 6 a 8 horas. *S. aureus, Eikenella corrodens*, espécies de *Haemophilus* e, em mais de 50% dos casos, bactérias anaeróbicas infectam mordeduras humanas. Incapacidades residuais e complicações são frequentes após tais lesões. Abscessos, osteomielite, tendinite, ruptura de tendão causada por infecção e rigidez articular residual podem ser observados.

Manejo

EXAME, IRRIGAÇÃO E DESBRIDAMENTO

Todas as lesões devem ser cuidadosamente examinadas. As mordeduras que parecem superficiais podem estar sobrepostas a fraturas;



Figura 15-43 **A,** As marcas de mordidas humanas são, geralmente, abrasões ou contusões superficiais. Os humanos apresentam quatro incisivos em cada arcada dentária e caninos curtos. Os incisivos deixam marcas retangulares, enquanto os caninos deixam marcas triangulares. A arcada é elíptica ou oval. **B,** Os cães apresentam seis incisivos e caninos longos e curtos. Sua arcada é longa, com segmento anterior curto e reto. A configuração da mordedura não é oval. Os caninos dos cães deixam punturas profundas, com laceração do tecido. (Cortesia de Fischer *et al.*: *NEJM Images in Clinical Medicine* 349 [11]:e11, 2003.)

acometer tendões, vasos ou nervos lacerados; estender-se a cavidades corpóreas; ou penetrar espaços articulares. As culturas obtidas no momento da lesão são de pouco valor, pois não podem prever o desenvolvimento de infecção ou, caso esta seja observada, quais patógenos são responsáveis por ela.

A irrigação copiosa, sob alta pressão, diminui de modo significativo a concentração de bactérias nas feridas contaminadas.

A irrigação da ferida diminui o risco de infecção. Feridas laceradas são copiosamente irrigadas com soro fisiológico estéril. As lesões por puntura são irrigadas com soro fisiológico normal em uma seringa de 20 ml, com uma agulha de calibre 18, usada como jato de alta pressão.

Em mordeduras humanas, o tecido desvitalizado predispõe à ocorrência de infecções. A eliminação do tecido desvitalizado crostoso, por meio do desbridamento das bordas da ferida, é essencial para o controle de infecções e para garantir um bom resultado após a reconstrução cirúrgica.

IMUNIZAÇÃO PARA TÉTANO E RAIVA

A imunoglobulina tetânica e o toxoide tetânico devem ser administrados aos pacientes que já foram submetidos a duas ou menos imunizações primárias. O toxoide tetânico, isoladamente, pode ser administrado aos indivíduos que completaram a imunização primária, mas não receberam reforço nos últimos 5 anos.

A mordedura de qualquer mamífero pode transmitir a raiva. As mordeduras de rato têm risco mínimo de transmissão da doença. A limpeza da mordedura com sabão é tão eficaz quanto o uso de compostos de amônia quaternária na redução do risco de transmissão de raiva.

A profilaxia da raiva é indicada após mordeduras de animais carnívoros silvestres (gambás, guaxinins), morcegos e cães e gatos domésticos não vacinados. A vacinação é profilática, não terapêutica. Após o aparecimento de sinais de raiva, a sobrevida é rara.

Todos os animais que se comportam de forma silvestre ou errática devem ser sacrificados, para que seus cérebros possam ser avaliados para detecção da raiva. Cães, gatos e furões de aparência saudável devem ser mantidos em quarentena por 10 dias, e sacrificados caso sinais da doença sejam observados. A profilaxia da raiva é indicada caso exames laboratoriais confirmem a infecção no animal sacrificado ou caso o animal não tenha sido capturado.

Os pacientes que não foram previamente imunizados devem receber a vacina contra a raiva humana (uma série de cinco doses, administradas por via intramuscular na área do deltoide) e a imunoglobulina antirrábica (20 unidades internacionais/kg de peso corpóreo, por via intramuscular, em um local distante do usado na administração da vacina). A profilaxia da raiva é recomendada após a exposição a morcegos em locais confinados, principalmente em crianças, mesmo na ausência de mordeduras visíveis.

QUANDO SUTURAR UMA FERIDA POR MORDEDURA

O preparo da ferida com irrigação e desbridamento do tecido desvitalizado é essencial para o sucesso. As feridas devem ser irrigadas e deixadas abertas caso tenham sido provocadas por punturas e não por lacerações, não apresentem tendência a provocar desfiguração, tenham sido feitas por humanos, acometam braços e pernas (principalmente as mãos) e não a face, ou tenham ocorrido há mais de 6 a 12 horas, em caso de lesões nos braços e nas pernas, ou 12 a 24 horas, em caso de mordidas no rosto.

Lacerações faciais provocadas por mordeduras de cães ou gatos são quase sempre fechadas. O material estranho acumulado em uma ferida contaminada aumenta o risco de infecção. Portanto, as suturas subcutâneas devem ser usadas com cautela. Após 72 horas, considere a reavaliação das feridas que, inicialmente, foram deixadas abertas para determinar se o fechamento primário tardio é indicado.

ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos não são administrados de forma rotineira. Mordeduras de baixo risco, penetrando apenas a epiderme e não envolvendo mãos, pés ou a pele sobreposta a articulações ou estruturas cartilaginosas, não requerem a instituição de antibioticoterapia oral. PMID: 14724877 Antibióticos orais são recomendados em punturas profundas (principalmente se causadas por gatos) e que requerem reparo cirúrgico, feridas nas mãos ou próximas a ossos, todas as lesões moderadas a graves, lesões por compressão e feridas que podem ter penetrado uma articulação. As mordeduras de gatos são, com frequência, mais graves, com maior proporção de desenvolvimento de osteomielite e artrite séptica. A terapia empírica instituída em casos de mordeduras de cães e gatos é indicada contra a *Pasteurella*, estreptococos, estafilococos e anaeróbios. As espécies de *Pasteurella* são normalmente suscetíveis a ampicilina, penicilina, cefalosporinas de segunda e terceira gerações, doxiciclina, trimetoprima-sulfametoxazol, fluoroquinolonas, claritromicina e azitromicina. Os antibióticos geralmente usados em infecções rotineiras da pele e do tecido subcutâneo, como as penicilinas antiestafilocócicas, as cefalosporinas de primeira geração, a clindamicina e a eritromicina, são menos ativos contra *Pasteurella*.

O tratamento empírico de mordeduras provocadas por cães ou gatos é similar (Tabela 15-5). Mordeduras de gatos apresentam maior prevalência de anaeróbios e *Pasteurella multocida*. A administração oral de amoxicilina-clavulonato é o tratamento de primeira linha recomendado. Agentes orais alternativos incluem doxiciclina ou penicilina VK associada à dicloxacilina. Outras opções, incluindo fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol e cefuroxima, podem requerer a administração de agentes ativos contra anaeróbios, como metronidazol ou clindamicina. As cefalosporinas de primeira geração — como a cefalexina, as penicilinas resistentes à penicilases (p. ex., dicloxacilina), os macrolídeos (p. ex., eritromicina) e a clindamicina — apresentam baixa atividade *in vitro* contra *P. multocida*, devendo ser evitados.

Opções intravenosas, como a cefuroxima, a ceftriaxona e a cefotaxima, podem ser usadas, mas requererem a adição de uma droga ativa contra anaeróbicos.

Mulheres grávidas e crianças alérgicas à penicilina são tratadas com macrolídeos (p. ex., azitromicina, 250 a 500 mg por dia, todos os dias, ou telitromicina, 400 mg, 2 comprimidos por via oral por dia). Há risco de insucesso terapêutico durante o uso desses medicamentos. A duração do tratamento é variável, conforme a gravidade da lesão e a presença de infecção. Celulite e abscessos são tratados por 5 a 10 dias. As feridas moderadas a graves, causadas por compressão ou que apresentam edema, nas mãos ou próximas a ossos ou articulações, ou ainda em hospedeiros imunocomprometidos, devem ser tratadas, "profilaticamente", com 3 a 5 dias de terapia antimicrobiana.

Tabela 15-5 Tratamento Recomendado para Infecções Após Mordeduras Humanas ou de Animais*

Agente antimicrobiano, por tipo de mordedura	VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA DROGA		Comentário
	Oral	Intravenosa	
Mordedura de animal			
Amoxicilina/Clavulanato	500-875 mg, 2 vezes ao dia†	—	Alguns bacilos Gram-negativos são resistentes; não é eficaz contra SARM
Ampicilina-sulbactam	—	1,5-3,0 g a cada 6-8 h	Alguns bacilos Gram-negativos são resistentes; não é eficaz contra SARM
Piperacilina/ tazobactam	—	3,37 g a cada 6-8 h	
Carbapenem			Não é eficaz contra SARM
Ertapenem	—	1 g por dia	
Imipenem	—	1 g a cada 6-8 h	
Meropenem	—	1 g a cada 8 h	
Doxiciclina	100 mg, 2 vezes ao dia	—	Excelente atividade contra *Pasteurella multocida*; alguns estreptococos são resistentes
Penicilina	500 mg, 4 vezes ao dia	—	
mais			
Dicloxacilina	500 mg, 4 vezes ao dia		
TMP-SMZ	160-800 mg, 2 vezes ao dia	—	Boa atividade contra aeróbicos; baixa atividade contra anaeróbicos
Metronidazol	250-500 mg, 4 vezes ao dia	—	Boa atividade contra aeróbicos; nenhuma atividade contra anaeróbicos
Clindamicina	300 mg, 3 vezes ao dia	—	Boa atividade contra estafilococos, estreptococos e anaeróbicos; não é eficaz contra *P. multocida*
Cefalosporina de primeira geração			Boa atividade contra estafilococos e estreptococos; não é eficaz contra *P. multocida* e anaeróbicos
Cefalexina	500 mg, 3 vezes ao dia	—	
Cefazolina	—	1 g a cada 8 h	
Cefalosporina de segunda geração			Boa atividade contra *P. multocida*; não é eficaz contra anaeróbicos
Cefuroxime	500 mg, 2 vezes ao dia	1 g por dia	
Cefoxitin	—	1 g a cada 6-8 h	
Cefalosporina de terceira geração			
Ceftriaxona	—	1 g a cada 12 h	
Cefotaxima	—	2 g a cada 6 h	
Fluoroquinolonas‡			Boa atividade contra *P. multocida*; não é eficaz contra SARM e anaeróbicos
Ciprofloxacino	500-750 mg, 2 vezes ao dia	400 mg, a cada 12 h	
Gatifloxacino	400 mg por dia	—	
Moxifloxacino	400 mg por dia	400 mg por dia	

Tabela 15-5 Tratamento Recomendado para Infecções Após Mordeduras Humanas ou de Animais* — cont.

Agente antimicrobiano, por tipo de mordedura	VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA DROGA		Comentário
	Oral	Intravenosa	
Mordedura humana			
Amoxicilina/Clavulanato	500 mg, a cada 8 h†	—	Alguns bacilos Gram-negativos são resistentes; não é eficaz contra SARM
Ampicilina-sulbactam	—	1,5-3,0 g a cada 6-8 h	Alguns bacilos Gram-negativos são resistentes; não é eficaz contra SARM
Carbapenem			Não é eficaz contra SARM
Ertapenem	—	1 g por dia	
Imipenem	—	1 g por dia	
Meropenem	—	1 g por dia	
Doxiciclina	100 mg, 2 vezes ao dia	—	Boa atividade contra espécies de *Eikenella*, estafilococos e anaeróbicos; alguns estreptococos são resistentes
TMP-SMZ	160-800 mg, 2 vezes ao dia	—	Boa atividade contra aeróbicos; baixa atividade contra anaeróbicos
Metronidazol	250-500 mg, 4 vezes ao dia	—	Boa atividade contra aeróbicos; baixa atividade contra anaeróbicos
Clindamicina	300 mg, 3 vezes ao dia	—	Boa atividade contra estafilococos, estreptococos e anaeróbicos; não é eficaz contra *Eikenella corrodens*
Cefalosporina			Boa atividade contra estafilococos e estreptococos; não é eficaz contra *E. corrodens* e anaeróbicos Gram-negativos
Cefalexina	500 mg, 4 vezes ao dia	—	
Cefazolina	—	1 g a cada 8 h	
Fluoroquinolonas‡			Boa atividade contra *E. corrodens*; não é eficaz contra SARM e alguns anaeróbicos
Ciprofloxacino	500-750 mg, 2 vezes ao dia	400 mg, a cada 12 h	
Gatifloxacino	400 mg por dia	400 mg por dia	
Moxifloxacino	400 mg por dia	400 mg por dia	

Adaptado de Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections, *Clin Infect Dis* 41:1373-1406, 2005. PMID: 16231249

*Duração do tratamento: A duração do tratamento varia conforme a gravidade da lesão/infecção. Celulite e abscessos geralmente respondem à terapia de 5 a 10 dias. O tratamento de feridas recentes e não infectadas ainda é controverso. As feridas moderadas a graves, associadas a trauma por compressão, associadas a edema (preexistente ou subsequente), nas mãos ou próximas a ossos ou articulações, ou ainda em hospedeiros comprometidos, devem receber 3 a 5 dias de terapia antimicrobiana "profilática". Essas feridas são frequentemente colonizadas por patógenos em potencial (85% dos casos); além disso, é difícil determinar se uma ferida vai se tornar infectada.

†Devem ser administrados com alimento.

‡NOTA: Como regra, o uso de fluoroquinolonas é contraindicado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Deve-se notar também que as tetraciclinas são raramente usadas em crianças com menos de 8 anos de idade. Para estes dois antibióticos, alternativas devem ser consideradas.

SARM, Staphylococcus aureus resistente à meticilina; *TMP-SMZ,* trimetoprima-sulfametoxazol.

INSETOS COM FERRÃO

Abelhas, vespas, mangavas e vespas germânicas (*Vespa* spp. e *Dolichovespula* spp.) picam quando confrontadas. Uma vespa, por exemplo, persegue vigorosamente os intrusos de seu ninho. Repelentes de insetos (p. ex., DEET) não oferecem proteção. Um ferrão firme e afiado é embebido na pele e, imediatamente a seguir, há secreção de veneno. A abelha pica uma vez e morre. Seu ferrão filamentoso, glândulas e vísceras permanecem na vítima. Ferrões de abelha retidos na pele devem ser removidos, com bisturi ou com as unhas. Caso o ferrão seja pego com as pontas dos dedos, as glândulas de veneno serão comprimidas, piorando a picada. Os ferrões de outros insetos, que não são filamentosos, permanecem intactos, prontos para serem novamente utilizados. O veneno injetado pode provocar uma reação localizada ou generalizada. As reações são classificadas como tóxicas ou alérgicas.

Reações tóxicas

Na maioria dos indivíduos, as picadas de insetos da ordem *Hymenoptera* provocam reações cutâneas locais de tamanho e duração limitada. Essa reação local não alérgica é uma resposta tóxica aos constituintes do veneno. Observa-se uma sensação aguda, como uma alfinetada, seguida por dor e ardência moderadas no local. Uma pápula eritematosa ou urtica surge e aumenta de volume caso escoriada (Fig. 15-44). A reação desaparece em horas. Diversas picadas podem provocar uma reação tóxica sistêmica, com vômito, diarreia, cefaleia, febre, espasmos musculares e perda de consciência. Mais de 500 picadas, de uma única vez, podem ser fatais.



Figura 15-44 Picada de abelha. Grave reação local, com necrose e ulceração no local da picada.

Reações alérgicas

As reações alérgicas são mediadas por anticorpos IgE, dirigidos contra constituintes do veneno. As reações são localizadas ou generalizadas.

REAÇÕES ALÉRGICAS LOCALIZADAS

Como a reação tóxica, a reação alérgica local começa com dor imediata, mas a resposta urticariforme é exagerada. O edema é espesso e endurecido, como no angioedema. A placa de urticária pode ser pequena ou imensa (Fig. 15-45). O edema perdura por um a vários dias. As reações alérgicas locais com mais de 10 cm de diâmetro são denominadas grandes. Podem durar por até 5 dias. Quarenta por cento dos pacientes com reações alérgicas generalizadas apresentam grandes reações locais.

REAÇÕES GENERALIZADAS

A prevalência de reações generalizadas a picadas é de, aproximadamente, 0,4%. Nos Estados Unidos, a cada ano, 40 mortes são provocadas por picadas. As reações generalizadas surgem 2 a 60 minutos após a picada. As reações variam desde prurido generalizado, com pouca urticária, até anafilaxia. Os sintomas anafiláticos são típicos daqueles decorrentes de qualquer causa. Entre eles, incluem-se prurido generalizado e urticária, seguidos por dispneia, sibilância, náuseas e cólicas abdominais. A reação geralmente



Figura 15-45 Picada de abelha. Extensa placa de urticária horas após a picada em um paciente com histórico conhecido de alergia a veneno de abelha.

desaparece de forma espontânea, mas, em alguns indivíduos, progride com edema das vias aéreas superiores, causando obstrução e morte. Após uma anafilaxia por picada, aproximadamente 50% dos pacientes continua a apresentar reações alérgicas a picadas subsequentes, mas até 42% passam a responder melhor.

Em crianças, a maioria das reações é branda, apenas urticária. Nas crianças que apresentam reações dérmicas, a progressão é benigna e não há tendência ao desenvolvimento de reações recorrentes. As reações mais graves, como choque ou perda de consciência, são mais comumente observadas em adultos. Os adultos que apresentam urticária, obstrução de vias aéreas superiores ou inferiores ou hipotensão e as crianças com obstrução das vias aéreas superiores ou inferiores ou hipotensão são mais suscetíveis ao desenvolvimento de sintomas alérgicos tardios, por até 1 semana após a picada, que variam da anafilaxia clássica à doença do soro e são mediadas por IgE específica antiveneno. Recomenda-se imunoterapia para os pacientes com essas reações. A possibilidade de ocorrência de uma picada de inseto fatal deve ser considerada em óbitos não testemunhados que ocorreram ao ar livre durante o verão.

Diagnóstico

O diagnóstico de alergia ao veneno de insetos da ordem *Hymenoptera* é baseado na anamnese, em testes cutâneos e na detecção de anticorpos IgE específicos para o veneno no soro. Raramente outros exames são necessários (detecção de anticorpos IgG específicos). Para o estabelecimento do diagnóstico, todos os achados devem ser considerados cuidadosamente, já que "falso-positivos" e "falso-negativos" podem ser observados em todos os exames. A realização de diversos exames diagnósticos não é indicada em pacientes que apresentam reações locais ou não são acometidos por reações sistêmicas. Pacientes com grandes erupções localizadas ou generalizadas devem ser submetidos a testes com extratos de venenos de abelhas, vespas germânicas, vespas japonesas (*Vespa simmilima*), vespas de cara branca (*Dolichovespula maculata*) ou vespas comuns.

Tratamento

Picadas localizadas não alérgicas são tratadas com gelo ou uma pasta feita com uma colher de sopa de amaciante de carne e a mesma medida de água. Reações alérgicas localizadas são tratadas com compressas úmidas e frias e anti-histamínicos.

O tratamento de reações generalizadas graves em adultos inclui a administração de epinefrina aquosa, 1:1.000, em dose de 0,3 a 0,5 ml por via subcutânea, repetida, se necessário, 1 ou 2 vezes, com intervalo de 20 minutos. A epinefrina pode ser administrada por via intramuscular caso o choque seja iminente. Caso o paciente apresente hipotensão, injeções intravenosas, em diluição 1:10.000, podem ser necessárias. Em caso de possibilidade de desenvolvimento de reação grave, a epinefrina deve ser imediatamente administrada; esperar o aparecimento dos sintomas pode ser uma prática perigosa.

Kits com seringas de epinefrina pré-preparadas são comercializados (p. ex., EpiPen Auto-Injector®, Ana-Kit®). Pacientes altamente sensíveis devem ter esses *kits* em casa e levá-los em viagens. Para praticar, uma injeção de soro fisiológico deve ser autoadministrada, sob supervisão de um médico. Logo após a administração de epinefrina, anti-histamínicos, como a difenidramina (Benadryl®, 25 a 50 mg) são administrados por via oral ou intramuscular, dependendo da gravidade da reação.

Pacientes com histórico de anafilaxia por picada de inseto e positivos em testes cutâneos devem ter epinefrina à disposição.

INSETOS SUGADORES

Insetos sugadores, como pulgas, moscas e mosquitos não picam, no sentido literal da palavra; em vez disso, espetam suas vítimas com um estilete afiado, recoberto por saliva. A dor aguda é causada pela perfuração; a reação depende do grau de sensibilidade à saliva. Todos esses insetos são capazes de transmitir doenças infecciosas. Os insetos sugadores parecem preferir alguns indivíduos a outros. São atraídos pelo calor e umidade dos humanos. A sensibilidade individual do paciente determina o tipo e a gravidade da reação à picada. Os pacientes que não foram previamente expostos ou que foram picados várias vezes podem apresentar resposta discreta ou nula. Os sensibilizados desenvolvem pápulas e placas urticariformes localizadas, imediatamente após a picada. As pápulas e placas desaparecem em horas e são substituídas por pápulas eritematosas que duram dias.

Urticária papular

A urticária papular refere-se às reações de hipersensibilidade a picadas de inseto observadas em crianças. Crianças pequenas, deixadas ao ar livre sem supervisão durante os meses de verão,



Figura 15-46 Urticária papular. Reação de hipersensibilidade a picadas de inseto, observada em crianças. Uma lesão se desenvolveu no local de cada picada.

podem receber diversas picadas. Essas crianças logo se tornam sensibilizadas, e, em picadas subsequentes, apresentam pápulas eritematosas, elevadas e urticariantes, intensamente pruriginosas (Fig. 15-46). A criança que, inicialmente, era indiferente às picadas, podem exibir, habitualmente, novas lesões escoriadas, com formação de crostas e infecção. Lesões cronicamente escoriadas podem perdurar por meses, deixando cicatrizes redondas e esbranquiçadas.

Pulgas

As pulgas são insetos pequenos, de coloração vermelho-amarronzada e desprovidos de asas, capazes de pular aproximadamente 60 cm. Os abdomens das pulgas são lateralmente achatados, de modo característico, permitindo que deslizem entre os pelos do hospedeiro (Fig. 15-47). Vivem em tapetes e nos corpos de animais, podendo pular em humanos. A peste bubônica foi disseminada pela Europa durante a Idade Média por pulgas que se alimentavam de ratos infectados.

As picadas de pulga ocorrem em grupos (Fig. 15-48). Um pequeno ponto vermelho pode ser ocasionalmente observado. A maioria das lesões é agrupada ao redor dos tornozelos e na porção inferior das pernas, áreas de fácil alcance a partir do chão. Homens adultos são atacados com menor frequência, por serem protegidos por meias e calças.

CONTROLE, ELIMINAÇÃO E TRATAMENTO

As pulgas residem em gatos, cães, camas de animais e em toda a casa. Todas as fontes devem ser tratadas para que o controle de pulgas seja eficaz. O controle de pulgas envolve a eliminação dos insetos adultos dos animais da casa e das formas imaturas do ambiente. Carpetes, camas de animais e áreas de descanso devem ser agressivamente limpos com aspirador de pó. Camas de animais devem também ser lavadas. Vegetações mortas em áreas externas, de descanso dos animais, devem ser removidas. Muitas substâncias químicas podem ser usadas no controle, e nenhuma é comprovadamente melhor que outra.



Figura 15-47 Pulga. Pequenos insetos sem asas, de corpos muito rígidos e grandes membros posteriores adaptados ao pulo. (Cortesia de Ken Gray, Oregon State University Extension Services.)

Miíases

A invasão de tecidos vivos, humanos ou animais, por larvas de mosca, é denominada *miíase*. Muitos órgãos podem ser acometidos, mas a pele é o local mais comumente afetado.

ESPÉCIES DE LARVAS

Muitas espécies de moscas, em todo o mundo, causam miíase. A maioria dos casos é observada em viajantes que retornam das Américas Central e do Sul (*Dermatobia hominis*, a mosca varejeira, que não é sugadora) ou da África (*Cordylobia anthropophaga*, a mosca tumbu).

INFESTAÇÃO

As fêmeas não depositam seus ovos diretamente sobre o hospedeiro, mas sim na face inferior de outro inseto sugador de sangue, como um mosquito, mosca sugadora ou um carrapato. Esses insetos transmitem as larvas da mosca-varejeira por forese, um mecanismo único de oviposição. A infecção por larvas da mosca tumbu ocorre após o contato direto com os ovos, geralmente depositados em roupas e toalhas. Crianças pequenas, que dormem ao ar livre, são vítimas prováveis. As larvas podem ser adquiridas ao acariciar ou beijar cães e gatos contaminados. As larvas aderem e entram no nariz, nos olhos, na boca ou no ânus, ou penetram pela pele. As larvas nos olhos, nariz e traqueia humanos podem tentar migrar para órgãos profundos. As que penetram a pele se desenvolvem no local de entrada. As larvas entram na pele e atingem o tecido subcutâneo subjacente, onde se alimentam e crescem. O tempo necessário para a maturação das larvas é espécie-específico (aproximadamente, 7 semanas). Ao atingirem a maturidade, aumentam o poro central e preparam-se para sair.



Figura 15-48 Picadas de pulga. Um aglomerado de picadas abaixo do joelho. Este é um local comumente acometido, já que uma pulga não salta mais do que 60 cm.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Nos Estados Unidos, a maioria dos pacientes é atendida entre o final de agosto e o início de setembro. As lesões são encontradas na face, no couro cabeludo, no tórax, nos braços ou nas pernas. Clinicamente, observa-se o desenvolvimento de uma lesão similar a um abscesso. Uma pápula de 2 a 4 mm de diâmetro é detectada (Fig. 15-49). A lesão lembra um furúnculo ou cisto inflamado e é denominada berne. As moscas responsáveis pela miíase furuncular são denominadas varejeiras. A cabeça da larva sobe à superfície em busca de ar uma vez por minuto, através de um pequeno poro central. A movimentação do espiráculo larval (aparato respiratório) pode ser observada. Um exsudato purulento ou seropurulento flui pela puntura central. Os sintomas variam de prurido ou ardor brando à dor intensa, causando agitação e insônia. A sensação de movimentação na lesão apoia o diagnóstico. Uma intensa reação inflamatória é observada no tecido adjacente à larva. A infecção por *Tunga penetrans* pode ser similar à miíase. A *T. penetrans* é uma pulga que invade a pele e provoca a formação de um nódulo furuncular. A tungíase ocorre quase sempre nos pés, enquanto a miíase podal é rara. A tungíase é adquirida na América do Sul e na África.

TRATAMENTO

O diagnóstico correto previne a instituição desnecessária de antibióticos. Na maioria dos casos, a larva pode ser forçada pelo orifício central, com pressão manual. A *D. hominis* é presa à pele por meio de pequenos ganchos. A sobrevida da larva em seu hospedeiro depende da disponibilidade de oxigênio. A obstrução do orifício respiratório com elementos oclusivos é eficaz. A aplicação de um curativo adesivo, como um esparadrapo, faz com que a larva fique presa ao migrar para a pele em busca de oxigênio. A aplicação de vaselina sobre o poro pode forçar a larva em busca de ar. Outro método envolve a injeção de hidrocloreto de lidocaína sob o nódulo. A pressão da injeção é suficiente para expulsar a larva. A terapia com toucinho é outra técnica não invasiva. As partes gordurosas do toucinho cru são colocadas sobre a abertura da lesão cutânea. A larva da mosca rasteja em direção ao toucinho, adentrando-o, e pode ser removida com fórceps em 3 horas. De modo geral, não é necessário alargar o orifício, mas, se a larva não emergir, uma lâmina número 11 pode ser usada com essa finalidade (Fig. 15-49, *B-C*). Apenas uma larva é encontrada em cada massa. Em raras ocasiões, uma reação generalizada às picadas de mosca pode ser observada. Existem extratos para dessensibilização de reações generalizadas às picadas de mosca.

MIÍASE

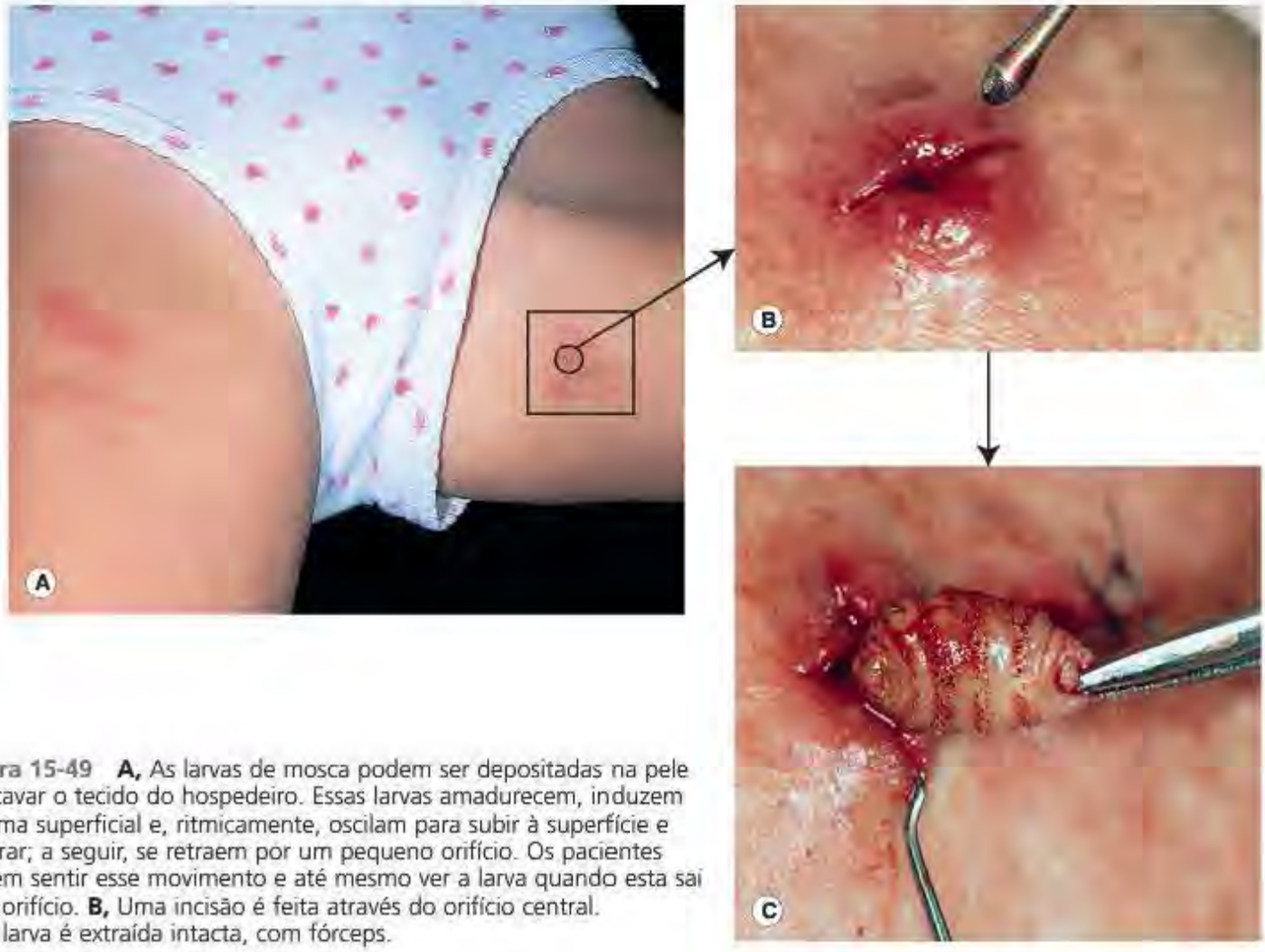


Figura 15-49 **A,** As larvas de mosca podem ser depositadas na pele e escavar o tecido do hospedeiro. Essas larvas amadurecem, induzem eritema superficial e, ritmicamente, oscilam para subir à superfície e respirar; a seguir, se retraem por um pequeno orifício. Os pacientes podem sentir esse movimento e até mesmo ver a larva quando esta sai pelo orifício. **B,** Uma incisão é feita através do orifício central. **C,** A larva é extraída intacta, com fórceps.

Mosquitos

A saliva de mosquitos é uma fonte de antígenos que produzem reações à picada em humanos. As reações cutâneas às picadas de mosquito são geralmente urticas pruriginosas e pápulas tardias. A taxa de ocorrência de reações imediatas aumenta a partir da primeira infância até a adolescência e diminui na vida adulta. O aparecimento e a intensidade da reação tardia diminuem com a idade. Sintomas locais e sistêmicos do tipo Arthus podem ser observados, mas reações anafiláticas são muito raras.

Uma sequência característica de eventos ocorre em todos os indivíduos expostos a picadas de mosquito. A primeira picada não provoca reação, mas, em picadas subsequentes, uma lesão cutânea tardia surge várias horas após o incidente e perdura por 1 a 3 dias ou mais. Após picadas repetidas, durante aproximadamente 1 mês, há o desenvolvimento imediato de uma pápula, com 2 a 10 mm de diâmetro. A seguir, com a continuação da exposição por diversos meses, a reação tardia desaparece. Após picadas repetidas, os locais anteriormente acometidos podem apresentar exacerbação. Bolhas podem ser observadas na porção inferior das pernas. Na Inglaterra, demonstrou-se que a doença conhecida como erupção bolhosa sazonal é causada por mosquitos. Os pacientes com leucemia linfocítica crônica podem apresentar reações tardias graves, que podem surgir antes do diagnóstico da neoplasia. Os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida que apresentam erupções cutâneas inespecíficas, pruriginosas e crônicas exibem altos títulos de anticorpos a antígenos da glândula salivar dos mosquitos. Esse aumento pode ser consequência de uma ativação inespecífica de linfócitos B, uma característica da AIDS.

De modo geral, não há tratamento para a dessensibilização da alergia a picadas de mosquito.

PREVENÇÃO E MANEJO

Insetos sugadores são atraídos pelo odor do corpo humano.

DEET. O *N,N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET) é o repelente de insetos mais seguro e estudado disponível no mercado. Essa substância apresenta excelente perfil de segurança após 40 anos de uso em todo o mundo. O DEET é especialmente ativo contra mosquitos, mas também repele moscas sugadoras, pernilongos, trombículas, carrapatos e outros insetos. Não repele insetos com ferrões.

ANTI-HISTAMÍNICOS. Em indivíduos sensíveis a picadas de mosquitos, a administração profilática de um anti-histamínico sem efeitos sedativos (p. ex., Allegra®, 180 mg 1 vez ao dia; Zyrtec®, 10 mg) é uma droga eficaz contra sintomas de reações imediatas e tardias a picadas de mosquitos.

PERMETRINA. A permetrina, um pesticida usado no tratamento da pediculose, é também eficaz como *spray* de roupas, para proteção contra mosquitos e carrapatos.

TIAMINA. Segundo alguns relatos, a administração de 75 a 150 mg de hidrocloreto de tiamina (vitamina B_1), todos os dias durante os meses de verão, protege contra picadas de insetos. O hidrocloreto de tiamina é seguro, e pode valer a pena experimentá-lo, principalmente em crianças que são picadas com frequência.

Os sintomas de picadas de inseto são tratados com compressas frias e úmidas, corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais. Uma pasta feita com uma colher de sopa de amaciante de carne e a mesma medida de água oferece alívio sintomático e desencoraja as crianças a escoriar as picadas.

Percevejos

O percevejo comum, *Cimex lectularius*, é um inseto sugador de sangue de coloração vermelho-amarronzada, desprovido de asas, de até 7 mm de comprimento e cuja expectativa de vida varia de 4 meses a 1 ano. Os percevejos escondem-se em fendas e rachaduras, móveis de madeira, assoalhos e paredes durante o dia, emergindo à noite para se alimentarem de seu hospedeiro preferido, os humanos.

O *C. lectularius* injeta saliva na corrente sanguínea de seu hospedeiro, afinando o sangue e evitando a coagulação. É sua saliva que provoca o intenso prurido e as pápulas urticadas. O retardo no aparecimento do prurido dá tempo para o percevejo se alimentar e fugir para as fendas e rachaduras. Em alguns casos, picadas pruriginosas evoluem para urticas dolorosas, que são observados por vários dias. A Figura 15-50 mostra um percevejo adulto, *C. lectularius*, durante o repasto no braço de um hospedeiro humano "voluntário".

As picadas de percevejo são de difícil diagnóstico, dada a variabilidade de resposta entre os indivíduos, e a alteração da reação cutânea apresentada durante o tempo. É melhor coletar e identificar os percevejos para confirmar as picadas. Os percevejos são responsáveis por perda de sono, desconforto e desfiguração devido às inúmeras picadas; ocasionalmente, as picadas podem se tornar infectadas.

Na natureza, os percevejos não são vetores de qualquer doença humana conhecida. Embora alguns micro-organismos tenham sido recuperados de percevejos em condições experimentais, nenhum foi comprovadamente transmitido por esses insetos fora de laboratórios.



Figura 15-50 O percevejo comum se alimenta de sangue humano.

ERUPÇÃO POR LARVA *MIGRANS*

A erupção por larva *migrans* cutânea é uma lesão única, causada pelo deslocamento a esmo da larva de ancilóstomos de cães ou gatos pela pele. É a doença dermatológica mais comumente observada entre viajantes que retornam de países tropicais. Há história de exposição à praia em 95% dos pacientes. *Ancylostoma braziliense* é a espécie mais comum. A infecção é mais frequentemente observada em climas quentes, como no Caribe (principalmente na Jamaica), na África, nas Américas Central e do Sul, no Sudeste Asiático e no Sudeste dos Estados Unidos. A exposição a fezes de gatos em caixas de areia de *playgrounds* foi a fonte de infecção em um surto documentado na Flórida. PMID: 18075486

O uso menos frequente de calçados protetores ao andar na praia está associado, de forma significativa, ao maior risco de aquisição da doença.

Nematódeos adultos crescem nos intestinos de cães e gatos, onde depositam ovos que são carreados ao solo através das fezes. As larvas eclodem dos ovos e ficam à espreita no solo, esperando por um cão ou gato. Tentando completar seu ciclo de vida, esses parasitas podem penetrar a pele de um humano, no ponto em que toca o solo. Trabalhadores que rastejam de costas sob casas podem adquirir uma infiltração difusa, com diversas lesões. Os ancilóstomos logo aprendem que podem ser predados caso estejam no hospedeiro errado. A larva penetra a pele, com o objetivo de atingir os intestinos; em humanos, porém, limitações fisiológicas impedem a invasão além da área basal da epiderme. A larva aprisionada avança 2,7 mm por dia, lateralmente pela epiderme de modo aleatório, criando um trajeto que lembra o da lesma do mar, rastejando pela areia da praia na maré baixa (Fig. 15-51). A extensão do trajeto pode ser usada para determinar a duração da infestação. Muitas larvas podem estar presentes na mesma área, criando diversas linhas onduladas, muito próximas.

As lesões são observadas nos pés de mais de 50% dos indivíduos, seguidos por nádegas e coxas. Entre os demais locais acometidos, incluem-se cotovelos, mamas, pernas e face.

Os sintomas surgem em dias a 3 semanas e, ocasionalmente, meses após a exposição ao solo infestado. Durante a migração larval, uma resposta inflamatória local é provocada pela liberação de secreções, compostas, principalmente, por enzimas proteolíticas. O prurido é moderado a intenso, e infecções secundárias ou inflamações eczematosas são observadas. Em alguns casos, a eosinofilia pode chegar a 30%. Uma larva de 1 cm permanece oculta na extremidade em avanço do trajeto de 3 mm, ondulado, retorcido e de coloração vermelha a arroxeada. Na ausência de tratamento, as larvas geralmente morrem em 2 a 8 semanas, mas podem persistir por 1 ano ou mais. O verme morto acaba sendo expulso pela maturação da epiderme. A síndrome de Löffler, uma infiltração irregular e transitória dos pulmões, pode se desenvolver, sendo acompanhada por eosinofilia sanguínea e presença de catarro. Isso ocorre devido à penetração dérmica e subsequente invasão larval da corrente sanguínea, sendo mais comumente observado em pacientes com grave infestação cutânea.

MANEJO

As crianças devem ser alertadas sobre não sentar, deitar ou andar descalças sobre solo ou areia úmida. Antes de sentar ou deitar, o chão deve ser recoberto com material impermeável. As complicações (impetigo e reações alérgicas), associadas ao prurido intenso e à duração significativa da doença, fazem com que o tratamento seja obrigatório. O congelamento da extremidade líder do trajeto cutâneo raramente funciona e provoca destruição tecidual desnecessária.

A administração oral de ivermectina e albendazol são os tratamentos de primeira linha. A ivermectina é administrada em dose única (200 µg/kg; dose média de 12 mg, adulto de 60kg). É bem tolerada e altamente eficaz. Os sintomas desaparecem em 1 semana. O tratamento é repetido 1 ou 2 vezes em casos resistentes. O albendazol também é eficaz e bem tolerado (400 a 800 mg/dia, de acordo com o peso, por 3 dias); a aplicação de pomada de albendazol a 10%, 2 vezes ao dia, por 10 dias, é uma alternativa segura em crianças pequenas (preparada com três comprimidos de 400 mg de albendazol em 12 g de vaselina sólida).

PREVENÇÃO

As praias tropicais são muito frequentadas por cães e gatos.

Calçados protetores devem ser usados ao andar na praia. A areia lavada pelas marés deve ser preferida à areia seca. Colchonetes são preferíveis a toalhas.



Figura 15-51 Infestação grave, com múltiplos trajetos e infecção secundária dos espaços interdigitais.



Figura 15-52

FORMIGAS

Formiga-de-fogo

A formiga-de-fogo entrou nos Estados Unidos, vinda da América do Sul, por volta de 1920, e rapidamente se espalhou pelo sudeste do país. Existem quatro espécies de formiga-de-fogo encontradas nos Estados Unidos, além da mais comum, *Solenopsis invicta*. Colônias foram encontradas no Arizona, Califórnia, Novo México, Virgínia e Porto Rico (Fig. 15-52). Invasões de prédios com ataques de picadas em locais ocupados, incluindo instituições de saúde, foram relatadas. As formigas-de-fogo podem dominar seu ambiente, destruindo terras e criações. Esses insetos provocam diversos problemas de saúde em seres humanos, que variam de simples picadas até anafilaxia e morte.

Entre 30% e 60% da população de áreas infestadas são picados a cada ano. As picadas são mais frequentes durante o verão. Pernas de crianças são os alvos mais comuns.

As formigas-de-fogo são pequenas, com 0,16 a 0,6 cm de comprimento, de coloração vermelha a amarela ou preta, e cabeça grande, contendo garras recurvadas proeminentes e ferrão semelhante ao da abelha (Fig. 15-53).



Figura 15-53 A formiga-de-fogo vermelha importada apresenta antena de dez segmentos e corpo de dois segmentos.

Esses insetos fazem formigueiros grandes (0,3 a 0,9 m de diâmetro) em *playgrounds*, quintais e campos abertos, em concentrações de até 200 a cada 4.000 m^2. As colônias são formadas no nível do chão, em áreas arenosas. A grama da periferia do formigueiro não é afetada, ao contrário do observado em formigueiros de formigas-cortadeiras (*Pogonomyrmex* spp.). O veneno é composto, quase que exclusivamente, por alcaloides piperidinas, contrastando com venenos de insetos da ordem *Hymenoptera*, como as vespas, em que quase 50% do peso é composto por polipeptídeos. A pequena fração proteica do veneno da formiga-de-fogo induz respostas IgE. Esses insetos não têm inimigos naturais e podem acabar infestando 25% dos Estados Unidos.

A REAÇÃO À PICADA

As reações às picadas variam de pústulas locais e extensas respostas tardias à anafilaxia com risco de morte. A formiga-de-fogo é agressiva e violenta. Quando provocada, ataca em grupo. Em um instante, a formiga-de-fogo agarra a pele com suas garras, estabelecendo um ponto em pivô. Arqueia o corpo, injeta o veneno através do ferrão abdominal distal e, então, se não perturbada, faz uma rotação e pica repetidamente, até 20 vezes. Isso frequentemente resulta em um círculo de picadas ao redor de dois pequenos pontos avermelhados, correspondendo à inserção das garras. A dor é imediata e aguda, semelhante à de uma picada de abelha. A dor desaparece em alguns minutos, sendo substituída por um vergão eritematoso que se resolve em 30 a 60 minutos; 8 a 24 horas mais tarde, há a formação de uma vesícula estéril, que, mais tarde, se torna umbilicada. O conteúdo da vesícula rapidamente se torna purulento (Fig. 15-54). As pústulas se resolvem em, aproximadamente, 10 dias. Uma reação local extensa, de fase tardia, é observada em 17% a 56% dos pacientes e perdura por 24 a 72 horas. A placa é eritematosa, edemaciada, endurecida e extremamente pruriginosa. Eosinófilos, neutrófilos e fibrina são encontrados. O edema pode ser grave e comprimir nervos e vasos sanguíneos.

Pacientes alérgicos a formigas-de-fogo podem apresentar anafilaxia. Essa reação possivelmente fatal pode ocorrer horas após a picada. A presença de picadas nos membros inferiores deve ser verificada em pacientes com anafilaxia, principalmente entre os dedos dos pés.

TRATAMENTO

A picada é tratada com compressas frias, seguidas pela aplicação de uma pasta feita com bicarbonato de sódio. Uma loção feita com 0,5% de cânfora e 0,5% de mentol produz alívio, principalmente se refrigerada. A aplicação de amaciante de carne não tem valor. A administração oral de anti-histamínicos pode aliviar, em parte, o desconforto. A administração, por curtos períodos, de prednisona é instituída em pacientes que apresentam reações locais graves.

IMUNOTERAPIA. As reações à picada variam de pústulas locais e extensas respostas tardias à anafilaxia com risco de morte. A imunoterapia específica para alérgenos de formigas-de-fogo pode reduzir o risco de desenvolvimento subsequente de reações sistêmicas. A imunoterapia convencional e rápida com extrato corpóreo total de formiga-de-fogo é eficaz e segura; a taxa de ocorrência de reações sistêmicas brandas é baixa. O uso de pré-medicações não é necessário. A instituição da imunoterapia deve ser aventada em pacientes com grave hipersensibilidade ao veneno ou naqueles que já apresentaram reações anafiláticas. Devem ser realizados testes cutâneos com extrato corpóreo total.



Figura 15-54 Picadas de formiga-de-fogo. Múltiplas pústulas aglomeradas.

DERMATITE ASSOCIADA À NATAÇÃO

O contato humano com a vida marinha tem aumentado. À medida que mais pessoas exploram os oceanos, para realização de mergulho esportivo e outras atividades relacionadas ao mar, a incidência de envenenamentos marinhos aumenta. Lesões graves, causadas por diversas criaturas marinhas comuns, podem ser observadas.

Prurido do nadador (água doce)

O prurido do nadador (dermatite por cercária de esquistossomo) é observado na pele descoberta, sendo uma dermatite pruriginosa transitória, causada pela penetração epidérmica de cercárias, uma forma larval de esquistossomos parasitas de animais. As larvas microscópicas do platelminto *Schistosoma*, depois de liberadas por caramujos, nadam à procura de um hospedeiro de sangue quente, como um pato. As larvas podem, acidentalmente, penetrar a pele humana, e não se desenvolvem mais. Esquistossomos parasitários de seres humanos causam doença sistêmica, mas as cercárias de espécies que acometem animais morrem após a penetração epidérmica, gerando uma erupção cutânea. A doença é encontrada em todo o mundo, sendo primariamente restrita à água doce, embora infestações em água salgada tenham sido relatadas. Nos Estados Unidos, a doença é mais comum em trajetos de aves migratórias, como as regiões dos Grandes Lagos ou de Long Island. Os surtos são episódicos e determinados pela maturação dos caramujos. A eliminação de parasitas ocorre em dias quentes e ensolarados ou no meio do verão; a maior incidência da infestação é observada próximo à costa.

SINTOMAS

A intensidade da erupção depende do grau de sensibilização. Alguns indivíduos não apresentam erupções cutâneas, enquanto outros, nadando na mesma água, desenvolvem lesões intensas. Após a primeira exposição, os sintomas iniciais são de pouca gravidade; pápulas são observadas após a sensibilização, aproximadamente 5 a 13 dias mais tarde. A erupção clássica é observada nas exposições subsequentes e inicia-se quando a água da superfície cutânea evapora e as cercárias começam a penetrar a pele. O prurido é observado por cerca de 1 hora e, a seguir, há o desenvolvimento de pápulas discretas, altamente pruriginosas, e, às vezes, pústulas cercadas por eritema nos pontos de contato. Sua intensidade máxima é atingida em 2 a 3 dias, com resolução em 1 semana. Infecções secundárias ocorrem após escoriações.

TRATAMENTO

O tratamento consiste em aliviar os sintomas, enquanto a erupção desaparece. O prurido é controlado com anti-histamínicos, compressas frias e loções, como a de calamina. A inflamação intensa pode ser suprimida com corticosteroides tópicos dos grupos II a V. A secagem imediata da pele com toalhas, após a saída da água, é uma medida eficaz de prevenção, já que a penetração das larvas se dá depois da evaporação.

Picadas de nematocistos

Os nematocistos são estruturas únicas, encontradas em animais do filo *Cnidaria*. As picadas de nematocistos são responsáveis pela maioria dos problemas cutâneos em indivíduos que visitam recifes. Os nematocistos são cápsulas microscópicas, usadas na captura de presas e na defesa. Contêm um ferrão flexível, recoberto por toxina e filamentos, que se desenrola e é ejetado quando tocado (Fig. 15-55).

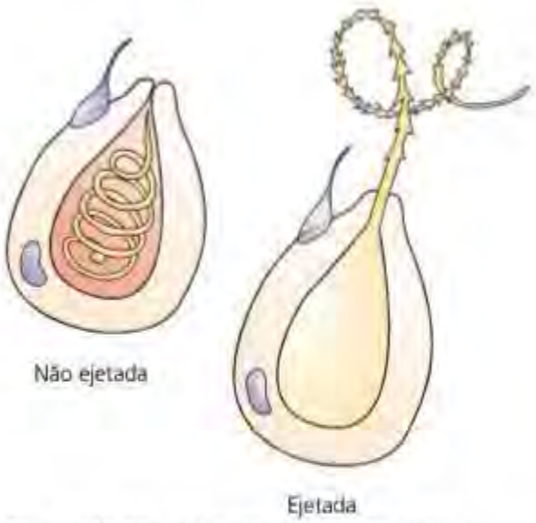


Figura 15-55 Cápsulas de nematocistos.

Os cnidários permanecem fixados a recifes ou nadam livremente. Muitos são animais minúsculos que se agrupam aos milhares, formando colônias como os corais e hidroides que compõem grande parte da estrutura dos recifes de coral. As águas-vivas e anêmonas vivem isoladas. Todos esses animais possuem tentáculos que contêm nematocistos em suas superfícies. As picadas da maioria dos cnidários não causam problemas, mas algumas são bastante tóxicas.

SAFE SEA® E OUTRAS FORMULAÇÕES EM CREME

A loção Safe Sea® protege contra as picadas mais comumente observadas de animais marinhos, incluindo águas-vivas, piolhos-de-peixe, coral de fogo e águas-vivas do Pacífico. Sua textura escorregadia e à prova d'água dificulta a penetração dos tentáculos na pele. Além disso, a loção absorve secreções cutâneas que indicariam à água-viva que está em contato com a presa ou um predador. As substâncias químicas encontradas na loção bloqueiam as vias que ativam o processo da picada. A loção reduz a pressão nos nematocistos, impedindo a liberação do chicote, desarmando a célula. Formulações em creme de niclosamida em altas concentrações (1%) são muito eficazes e devem ser solicitadas em farmácias de manipulação.

VINAGRE

É aconselhável levar uma garrafa plástica de vinagre para a praia, pois esfregar a área afetada ou lavá-la com água fresca pode levar à ejeção do chicote. A saturação da área com vinagre imobiliza nematocistos intactos.

PRURIDO DO TRAJE DE BANHO

O prurido do traje de banho ocorre sob essas vestimentas e é predominante no México (Cancun e Cozumel) e Bermuda. Nos Estados Unidos, ocorre nos estados da Flórida, do golfo e até o norte, em Long Island e Nova Iorque. As larvas do filo *Cnidaria* (anteriormente denominado *Coelenterata*), como águas-vivas e anêmonas do mar, foram implicadas. Os surtos ocorrem quando larvas de águas-vivas ou anêmonas são transportadas até a costa pelas correntes oceânicas. A água-viva *Linuche unguiculata* é a responsável pelo prurido do traje de banho no Caribe (Fig. 15-56). Cada larva possui mais de 200 nematocistos, pequenos órgãos que ejetam um ferrão filamentoso. Quando ativados por pressão ou pelo contato com a pele ou água fresca, os nematocistos são ativados e a toxina é injetada na pele do banhista. As larvas ficam aprisionadas sob o traje de banho. A picada é observada quando o nadador chega à água rasa ou sai do mar. O uso prolongado de um traje de banho contaminado, exercícios intensos e exposição a duchas ou piscinas de água doce ativam os nematocistos, piorando os sintomas. Pápulas ou urticas eritematosas e pruriginosas, semelhantes às provocadas por picadas de insetos, são observadas após minutos ou horas. As pápulas podem coalescer, recobrindo grandes áreas (Fig. 15-57). A erupção perdura por 3 a 7 dias; em casos graves, é observada por até 6 semanas. Em casos graves, há cefaleia, calafrios e febre. A erupção pode voltar a se desenvolver caso um traje de banho contaminado seja usado novamente.

Na presença de risco sazonal de prurido do traje de banho, crianças, indivíduos já acometidos e surfistas são mais suscetíveis. Muitos pacientes apresentam anticorpos IgG específicos contra antígenos dessa água-viva. A extensão da erupção cutânea ou a gravidade do evento está correlacionada ao título de anticorpos. Isso pode explicar por que pacientes com história de prurido do traje de banho são mais suscetíveis. A quantidade de tempo passada na água não está associada à doença de modo significativo.

O tratamento é sintomático, com loções refrescantes (p. ex., cânfora e mentol), anti-histamínicos, corticosteroides tópicos e, em casos graves, prednisona. Durante a época do piolho-de-peixe, os banhistas podem minimizar o risco de infestação lavando-se, sem os trajes de banho, após entrar no mar.

Flórida, Caribe e Bahamas

A erupção do traje de banho (prurido marítimo) é o problema mais comumente associado ao mar nas águas ao Sul dos Estados Unidos. Os banhistas e mergulhadores são afetados pelas pequenas larvas, contendo nematocistos, da água-viva. Pápulas pruriginosas são observadas sob o traje de banho ou roupas molhadas ou em suas bordas. A erupção era considerada sazonal, mas hoje é relatada durante todo o ano. As áreas com maior concentração de larvas mudam conforme o vento e as marés.

A maioria dos animais marinhos é defensiva. Os mergulhadores que não tocam os frágeis corais ou manipulam peixes estão a salvo. Algumas das esponjas, corais e anêmonas são tóxicos. As lesões nos pés provocadas pelos espinhos do ouriço-do-mar são agora inco-



Figura 15-56 Cifomedusa (*Linuche unguiculata*). A larva dessa diminuta água-viva (1,3 a 1,9 cm) é responsável pela maioria dos casos de prurido do traje de banho no Caribe. (Cortesia de Reid E. McNeal, Grande Caimão, Território Ultramarino Britânico.)

Figura 15-57 Prurido do traje de banho. Um problema comum no Caribe. Larvas contendo nematocistos podem ficar aprisionadas sob o traje de banho e produzir uma erupção papulosa intensamente pruriginosa e dolorosa.



muns, já que muitos mergulhadores usam equipamentos protetores. Arrastar os pés na água, em vez de caminhar na areia, alerta raias enterradas na areia. As raias não são agressivas, mas pisar em um animal submerso resulta em uma ferida profunda e fissurada. A caravela-portuguesa é observada na Flórida, nos Estados Unidos, mas não é comum no Caribe. O contato com seus tentáculos provoca aumento de volume e formação de bolhas, graves, em um membro inteiro. Os cubozoários (vespas-marinhas) apresentam um domo de 5,0 a 7,5 cm, com tentáculos de 7,5 cm. Essas pequenas criaturas são ocasionalmente observadas em águas rasas, à noite, e são atraídas pela luz. A vespa-marinha é um dos animais mais tóxicos do planeta, produzindo lesões graves e choque. Os espinhos dorsais eretos do peixe-escorpião (da família *Scorpaenidae*), de formato incomum e ventre listrado, são recobertos por uma toxina que pode penetrar a borracha e a pele.

ÁGUAS-VIVAS E CARAVELAS-PORTUGUESAS

Existem dois grupos de águas-vivas nas águas costeiras da América do Norte: a caravela-portuguesa (*Physalia physalis*) e as urtigas-do-mar (*Chrysaora quinquecirrha*) (Fig. 15-58). A temida caravela-portuguesa possui uma cápsula flutuante grande, arroxeada e de 12 cm de comprimento, sendo carreada pelo vento através do oceano. Seus tentáculos, contendo nematocistos, se arrastam por diversos metros dentro d'água. As águas-vivas vermelhas ou brancas, observadas flutuando em grandes grupos ou que chegam às praias da costa do Atlântico são denominadas urtigas-do-mar. Esses animais também apresentam tentáculos com nematocistos, que podem medir até 1,2 m de comprimento. Os nematocistos são também encontrados na superfície interna do corpo da água-viva. Os cubozoários do Sudeste do Pacífico contêm o mais potente veneno marinho conhecido.

A PICADA. Quando um organismo pequeno ou um indivíduo toca em um tentáculo estendido, ele é picado. Cada tentáculo possui inúmeros anéis de células urticantes, e cada uma destas contém um corpo oval brilhante, o nematocisto. Um pequeno gatilho projeta-se da superfície externa de cada nematocisto. Após a estimulação tátil, o nematocisto dispara um ferrão filamentoso, com uma ponta envenenada e ganchos recurvados em uma base arredondada. Os ganchos seguram a presa enquanto o veneno do nematocisto é liberado, através do ferrão, na pele. A força dessa liberação é grande o suficiente para penetrar a epiderme superior, onde o veneno se difunde para entrar na circulação.

As picadas produzem ardor, dormência e parestesias imediatas. Pápulas ou vergões lineares ocorrem quando um tentáculo passa pela pele, de raspão (Fig. 15-59). As lesões desaparecem em horas ou formam bolhas e sofrem necrose. Reações tóxicas sistêmicas (p. ex., náuseas, vômitos, cefaleia, espasmos musculares, fraqueza, ataxia, tontura, febre baixa) são observadas em acidentes graves e disseminados. A movimentação da parte acometida, como um membro, aumenta a mobilização do veneno a partir do local de inoculação. Pode ocorrer morte. Estima-se que pelos menos 15 metros de tentáculos devem tocar a pele de um adulto para que a dose de veneno seja fatal. Reações anafiláticas podem ser observadas em vítimas alérgicas ao veneno de água-viva.

Erupções lineares recorrentes após um envenenamento primário único foram relatadas. A maioria dos pacientes apresenta apenas uma recidiva, após 5 a 30 dias, mas alguns indivíduos têm múltiplas recidivas. Nesse caso, a duração dos episódios fica cada vez menor e os intervalos livres de sintomas são maiores. Uma reação imunológica ao antígeno sequestrado no tecido cutâneo pode explicar esse fenômeno.

TRATAMENTO. A parte envenenada é imobilizada, impedindo a mobilização do veneno. É importante remover ou inativar os nematocistos o mais rapidamente possível. Enquanto os tentáculos continuarem em contato com a pele, os nematocistos continuarão a liberar veneno. Se lavados com água doce ou secos com toalhas, os nematocistos ainda intactos são ativados. Os tentáculos e as toxinas devem ser removidos, delicadamente, com água salgada derramada sobre a área afetada. Os nematocistos restantes e a toxina presente na pele são inativados com álcool (álcool medicinal ou aguardente) ou água do mar aquecida. Os tentáculos remanescentes são cuidadosamente removidos, com as mãos enluvadas. As demais estruturas são removidas após a cobertura da área com uma pasta feita com bicarbonato de sódio, farinha ou talco e água do mar, que coalesce os tentáculos. A pasta seca é



Figura 15-58 Água-viva. Tentáculos de comprimentos variáveis projetam-se da base e são arrastados pela água. Cada tentáculo possui centenas de nematocistos. (Cortesia de Mike Nelson, África do Sul.)



Figura 15-59 Caravela-portuguesa. Pápulas lineares produzidas por nematocistos em tentáculos que roçaram na pele.

raspada com uma faca. Nematocistos da caravela-portuguesa podem, também, ser desativados com vinagre. Nos Estados Unidos, uma boa regra geral para o tratamento é a seguinte: entre as áreas da costa leste ao norte da Carolina do Norte, o bicarbonato de sódio deve ser usado; em todas as demais áreas continentais, o vinagre deve ser usado. A areia úmida da praia é aplicada para reduzir a irritação. Compressas frias e corticosteroides tópicos suprimem a inflamação.

CORAIS, HIDROIDES E ANÊMONAS

CORAL. O coral é formado por pólipos secretores de calcário que se fundem, formando estruturas pontiagudas similares a pedras, de tamanhos e formatos variáveis. Os corais são encontrados na área do Caribe, incluindo Flórida, Bermuda, Bahamas, Índias Ocidentais e o Mar de Coral, que se estende da Austrália ao Havaí e as Filipinas. Como as águas-vivas, os corais possuem nematocistos, mas em número menor, provocando poucos sintomas. As lesões mais importantes são os cortes (Fig. 15-60). Urticas eritematosas e pruriginosas ("envenenamento por coral") são observadas ao redor da lesão. As lesões menores são dolorosas, cicatrizam devagar e, com frequência, são infectadas. Fragmentos retidos de cálcio podem provocar uma reação tardia a corpo estranho. As feridas devem ser limpas com cuidado, removendo os fragmentos, e tratadas com peróxido de hidrogênio.

Equinodermos (ouriços-do-mar e estrelas-do-mar)

Os ouriços-do-mar ficam presos a rochas do assoalho oceânico. São encapsulados em uma concha esférica rígida, com inúmeros espinhos calcificados, pontiagudos e frágeis que se projetam de sua superfície (Fig. 15-61). Pedicelárias são estruturas similares a tenazes, tridenteadas, entremeadas aos espinhos de algumas espécies tropicais. Pisar ou cair em um ouriço resulta em feridas provocadas pelos espinhos ou pelas pedicelárias. Os espinhos podem se quebrar e ficar embebidos na ferida. Os espinhos e as pedicelárias de algumas espécies são venenosos (p. ex., *Toxopneustes pileolus*). Os espinhos contendo venenos são longos, finos e pontiagudos, recobertos por uma fina pele. Certas estrelas-do-mar produzem feridas similares às provocadas por ouriços-do-mar. O tecido glandular localizado abaixo da pele produz um muco que é liberado quando a bainha epidérmica é rompida.

As reações são imediatas e tardias. O contato com os espinhos produz uma sensação imediata de ardor, com eritema e edema, que pode persistir por horas. As feridas provocadas por ouriços venenosos provocam dor imediata, intensa, e desconforto muscular grave. A área da ferida pode ficar arroxeada ou preta, devido aos pigmentos localizados nos espinhos. As espécies venenosas podem provocar sintomas sistêmicos, de aparecimento rápido, como parestesias, câimbras e paralisia muscular, hipotensão, náuseas, síncope, ataxia e desconforto respiratório. As espinhas que entram em articulações podem induzir sinovite grave. A penetração sobre o metacarpo provoca um grave aumento de volume distal, fusiforme e reativo, do dedo. Espinhos retidos, se não espontaneamente liberados ou facilmente removidos, podem ser dissolvidos com amônia. Um antigo tratamento nativo é derramar cera quente sobre a pele e deixá-la esfriar. A cera é, então, removida, contendo os espinhos. Espinhos profundos podem requerer excisão cirúrgica. O exame radiográfico é importante antes da exploração cirúrgica. Reações tardias são, mais comumente, nódulos granulomatosos de corpo estranho que ocorrem após semanas ou meses. Essas lesões têm menos de 5 mm de diâmetro e coloração rósea a arroxeada, podendo representar reações de hipersensibilidade. Respondem a injeções intralesionais de acetonido de triancilona (10 mg/ml) e à remoção cirúrgica dos espinhos. As substâncias químicas presentes nos espinhos do ouriço-do-mar parecem ser responsáveis pela reação tardia observada em alguns indivíduos; essa reação é composta por indução ao redor



Figura 15-60 Envenenamento por coral. Material calcário e proteína podem adentrar na pele, após raspões no coral. A reação a esse material estranho pode ser intensa e de longa duração. As feridas ficam vermelhas e dolorosas e podem ulcerar. Lesões lineares são características.

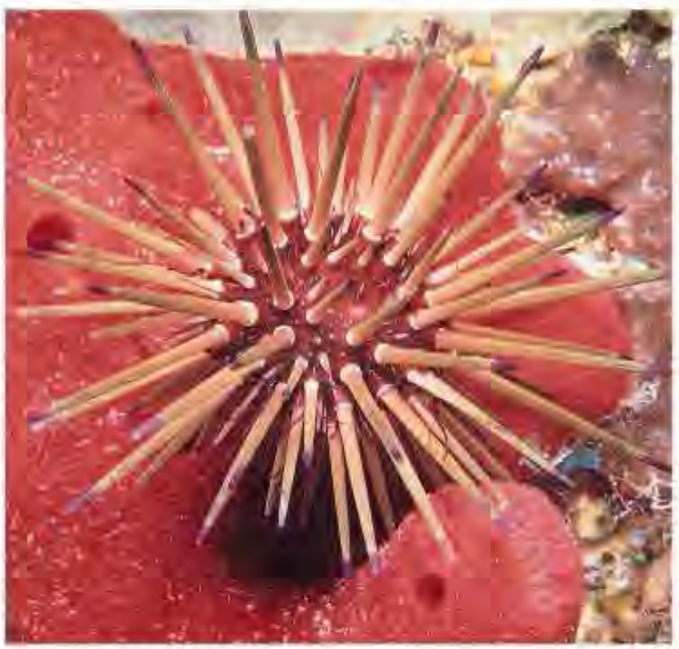


Figura 15-61 Ouriço-vermelho; o corpo apresenta 3,8 a 5,1 cm e os espinhos têm entre 2,5 e 3,1 cm. Os espinhos se quebram e ficam alojados na ferida. (Cortesia de Steven F. Bennett, Grande Caimão, Território Ultramarino Britânico.)

dos dedos das mãos e dos pés. Perdura por semanas, pode provocar deformidade articular e responde à administração sistêmica de antibióticos e corticosteroides.

LEISHMANIOSE

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários de qualquer uma das espécies de *Leishmania*. É transmitida aos humanos e demais mamíferos por flebotomídeos sugadores de sangue, de 2 a 3 mm de tamanho. O espectro das apresentações clínicas varia de pequenos nódulos à destruição do tecido mucoso. Parasita, hospedeiro e outros fatores determinam se a infecção será sintomática e se o desenvolvimento da doença será cutâneo ou visceral. É endêmica nos trópicos. O diagnóstico é clínico e pode ser confirmado por esfregaços e biopsias. A leishmaniose cutânea pode ser tratada com antimônios pentavalentes e outras drogas. A imunidade espécie-específica é adquirida após a infecção.

AGENTE ETIOLÓGICO

A leishmaniose é transmitida por flebotomídeos (Fig. 15-62) e provocada por um protozoário intracelular restrito ao gênero *Leishmania*. A infecção humana é causada por cerca de 21 a 30 espécies. Espécies diferentes são morfologicamente indistinguíveis, mas podem ser diferenciadas por análises isoenzimáticas, métodos moleculares ou anticorpos monoclonais. A *Leishmania donovani* migra para o fígado e o baço, causando a doença visceral, enquanto a *Leishmania brasiliensis* se dissemina pelo revestimento do nariz e da orofaringe, provocando uma doença mucocutânea destrutiva. A *Leishmania major* permanece na pele, provocando úlceras (leishmaniose cutânea).



Figura 15-62 Os flebotomídeos transmitem a doença durante a ingestão de sangue. Esses insetos não fazem ruído ao voar e têm um terço do tamanho dos mosquitos. Os flebotomídeos são mais ativos entre o anoitecer e o amanhecer.

Ao picar seus hospedeiros, o *Phlebotomous* sugador de sangue regurgita promastigotas (formas flageladas do parasita) de *Leishmania* na pele, que são fagocitadas por macrófagos. Os promastigotas se fundem aos lisossomas, formando fagolisossomas. Nos fagolisossomas dos macrófagos, os promastigotas evoluem em uma forma intracelular obrigatória, o amastigota. Os amastigotas replicam-se, podendo então infectar outros macrófagos, localmente ou em tecidos distantes, após a disseminação. Quando se alimentam de um animal infectado, os flebotomídeos ingerem macrófagos infectados e são parasitados por amastigotas, que se

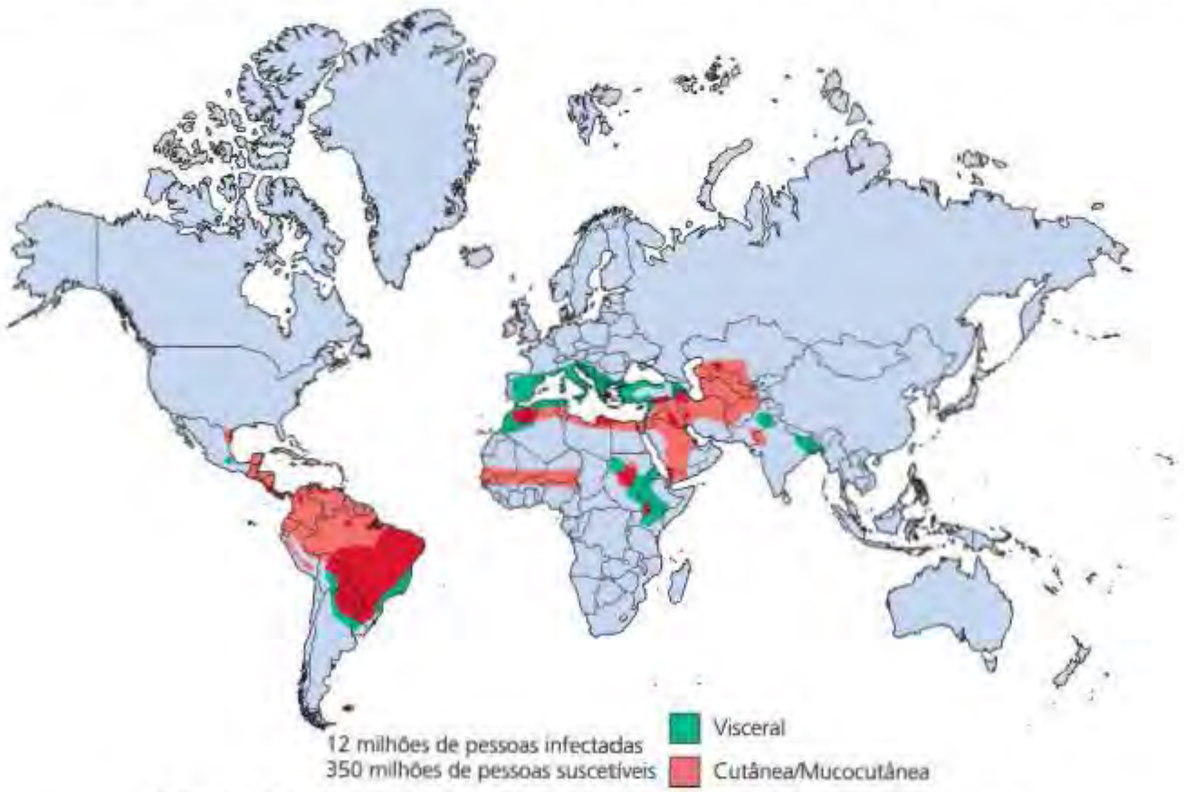


Figura 15-63 Distribuição da leishmaniose cutânea no Velho e no Novo Mundo.

transformam em promastigotas no intestino dos insetos (dependendo da espécie de *Leishmania*, diferentes regiões do intestino serão parasitadas). Os parasitas, migram, então, para a probóscide do mosquito, completando o ciclo de vida da *Leishmania*.

A leishmaniose é observada em cerca de 88 países (Fig. 15-63). A maioria dos países afetados está localizada nos trópicos e subtrópicos. A leishmaniose cutânea é endêmica em mais de 70 países, e 90% dos casos ocorrem na Arábia Saudita, na Síria, no Afeganistão, na Algéria, no Paquistão, no Brasil e no Peru. A leishmaniose cutânea do Velho Mundo (ou seja, África, Europa e Ásia) é geralmente observada em regiões semiáridas e desérticas; a leishmaniose cutânea do Novo Mundo (leishmaniose tegumentar americana, ou seja, das Américas) é associada a florestas. Mais de 90% dos casos de leishmaniose visceral ocorrem na Índia, em Bangladesh, no Nepal, no Sudão e no Brasil.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Existem duas formas de leishmaniose: cutânea e visceral (calazar). A forma da distribuição da doença é determinada pela espécie do parasita, pela distribuição geográfica e pela resposta imunológica. Na doença cutânea, observam-se uma ou mais lesões em locais de picadas. As lesões podem mudar de tamanho e aparência com o passar do tempo. Com frequência, são similares a um vulcão, com bordas elevadas e uma cratera central, recoberta ou não por uma crosta. De modo geral, as lesões são indolores. A adenopatia generalizada pode ser observada.

Os indivíduos acometidos por leishmaniose visceral geralmente apresentam febre, perda de peso e aumento de volume do baço e do fígado (o baço costuma ser maior que o fígado). Alguns pacientes apresentam adenopatia generalizada. Menores números de eritrócitos, leucócitos e plaquetas são observados. Alguns pacientes desenvolvem leishmaniose dérmica pós-calazar. A leishmaniose visceral está se transformando em uma importante infecção oportunista em áreas onde coexiste com o HIV.

Doença cutânea (botão do Oriente)

As lesões surgem em superfícies cutâneas expostas, especialmente nos membros e na face. A leishmaniose cutânea do Velho Mundo (botão do Oriente) é causada por *L. major, L. tropica, L. aethiopica, L. infantum* e *L. chagasi*. A leishmaniose do Novo Mundo (leishmaniose tegumentar americana) é causada por *L. mexicana, L. amazonensis, L. brasiliensis, L. panamensis, L. peruviana* e *L. guyanensis*. O espectro de apresentações clínicas é amplo. O período de incubação é variável. As lesões geralmente aparecem meses após a picada, mas podem surgir depois de dias. Uma pápula indolor se forma no local da picada, se transforma em um nódulo, apresenta crostas no centro e ulcera, por 1 a 3 meses. A úlcera apresenta bordas elevadas e a pele adjacente é vermelho-escura (Fig. 15-64). Placas achatadas ou hiperqueratóticas, ou ainda lesões semelhantes a verrugas, também são observadas na doença do Velho Mundo. As úlceras são úmidas e exsudativas ou secas. Uma, duas ou, ocasionalmente, diversas lesões cutâneas que não cicatrizam são observadas. As lesões múltiplas são mais comuns na doença do Velho Mundo. As lesões ulcerativas são mais comuns na doença cutânea do Novo Mundo. Infecções secundárias podem complicar o quadro clínico. Pode haver desenvolvimento de adenopatia regional. Lesões disseminadas e linfoadenopatia generalizada, anteriores às úlceras cutâneas, são observadas no Brasil. As lesões cicatrizam, deixando marcas despigmentadas e atróficas.

DOENÇA CUTÂNEA DIFUSA

Na leishmaniose cutânea difusa, raramente observada na Etiópia e na América Latina, nódulos repletos de parasitas são disseminados e não ulceram (Fig. 15-65).



Figura 15-64 Leishmaniose cutânea. Uma pápula vermelha acaba ulcerando e forma bordas elevadas, cercadas por pele avermelhada e escurecida.



Figura 15-65 Leishmaniose cutânea difusa.

LEISHMANIOSE RECIDIVANTE (LEISHMANIOSE CUTÂNEA CRÔNICA RECIDIVANTE)

Essa forma recidivante da doença é geralmente causada por *Leishmania tropica* e ocorre cerca de 2 anos após a infecção inicial. Um quadro clínico comumente observado é a doença recorrente na face de crianças. Novas pápulas e úlceras se formam nas bordas de uma lesão antiga, podendo se disseminar para seu interior, formando uma lesão psoriasiforme. A infecção pode ser decorrente da reativação de parasitas dormentes ou à nova infecção por uma espécie diferente do parasita. Seu tratamento é difícil.

LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA (ESPÚNDIA)

A leishmaniose mucocutânea é causada por *L. brasiliensis* nas Américas. A *L. aethiopica* foi relatada como agente etiológico dessa doença no Velho Mundo. A disseminação mucosa é observada em 1% a 10% das infecções, desenvolvendo-se em 1 a 5 anos após a cicatrização das lesões cutâneas da leishmaniose, mas, ocasionalmente, coincide com as lesões ativas. Cerca de 90% dos pacientes apresentam uma cicatriz cutânea precedente. Até 30% dos pacientes não relatam evidências anteriores de leishmaniose. A doença mucosa se inicia com eritema e ulcerações nas narinas, progredindo para perfuração do septo nasal, com mutilação do nariz, da boca, da orofaringe e da traqueia (Fig. 15-66). A doença mucosa é raramente observada fora da América Latina.

Infecção visceral (calazar)

A leishmaniose visceral é causada por *L. donovani* na Índia e no Quênia, por *L. infantum* no sul da Europa e no norte da África, e por *L. chagasi* nas Américas. A expressão clínica varia da ausência de sinais e sintomas ao estabelecimento completo (calazar). A leishmaniose visceral pode também representar uma recidiva. A reativação é frequentemente provocada por um insulto ao número ou à função de linfócitos T CD4, como observado em tratamentos com corticosteroides ou drogas citotóxicas, terapia antirrejeição em transplantados e pacientes com AIDS avançada. PMID: 16257344 Febre, fraqueza, sudorese noturna, anorexia e perda de peso são comuns e progridem em semanas a meses. As crianças podem apresentar diarreia e retardo do crescimento. Hepatomegalia e esplenomegalia são características. O escurecimento da pele (em híndi, calazar [*kala-azar*] significa febre negra) é infrequente. Anemia, leucopenia ou trombocitopenia, além de hipergamaglobulinemia, são características. A doença não tratada provoca caquexia profunda, sangramentos decorrentes de trombocitopenia, suscetibilidade a infecções e morte.



Figura 15-66 Leishmaniose mucocutânea.

LABORATÓRIO

Aposições de lâminas e aspirados são corados por Giemsa. O exame de cortes de tecido corados com Giemsa é a técnica diagnóstica mais comumente usada. Biopsias por punção e por retalhos das bordas elevadas de uma lesão são enviadas à coloração por hematoxilina e eosina. A visualização direta de amastigotas, com seu cinetoplasto vermelho, em formato de bastonete, é diagnóstica.

O isolamento do micro-organismo em cultura (usando, por exemplo, o meio difásico NNN) é outro método de confirmação patológica.

As técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR) permitem o diagnóstico rápido de espécies de *Leishmania*. A disponibilidade desse teste é cada vez maior.

TRATAMENTO

Nos Estados Unidos, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) devem ser consultados acerca do tratamento da leishmaniose. A droga pentavalente antimônio (estibogluconato sódico) pode ser obtida no Drug Service do CDC. O estibogluconato sódico é tóxico e administrado por via intravenosa ou intramuscular por 20 a 28 dias. A anfotericina B, em sua forma lipossomal ou não, além de outras drogas, é alternativa. PMID: 17448941 O tratamento varia de acordo com a região, a forma e a gravidade da doença, e a espécie do parasita.

A doença cutânea cicatriza com reepitelização e formação de marcas. A maioria das lesões do Velho Mundo cicatriza de forma espontânea, em 2 a 4 meses (*L. major*) ou 6 a 15 meses (*L. tropica*). Na leishmaniose cutânea do Novo Mundo, a autocicatrização após 3 meses é rápida na infecção por *L. mexicana* (> 75%), mas lenta na causada por *L. brasiliensis* (cerca de 10%) e por *L. panamensis* (cerca de 35%). A infecção por *L. mexicana* nunca acomete as mucosas. A infecção por *L. brasiliensis* pode progredir para doença mucocutânea, devendo ser tratada.

A leishmaniose cutânea é tratada para acelerar a cura, reduzir a formação de cicatrizes e tentar impedir sua disseminação (p. ex., doença mucosa) ou recidivas. O tratamento é instituído em pacientes que apresentam lesões persistentes (6 meses), localizadas em articulações, múltiplas (5 a 10 ou mais) ou extensas (4 a 5 cm de diâmetro).

Capítulo 16

Doenças Vesiculares e Bolhosas

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Bolhas**
  - Doenças autoimunes bolhosas
  - Principais doenças bolhosas
  - Classificação
- **Diagnóstico das doenças bolhosas**
- **Dermatite herpetiforme e dermatose bolhosa por IgA linear**
  - Enteropatia sensível a glúten
  - Linfoma
  - Diagnóstico da dermatite herpetiforme
- **Bolhas em indivíduos diabéticos**
- **Pênfigo**
  - Pênfigo vulgar
  - Pênfigo foliáceo, pênfigo por IgA e pênfigo eritematoso
  - Diagnóstico do pênfigo
  - Tratamento
  - Pênfigo associado a outras doenças
- **O grupo de doenças penfigoides**
  - Penfigoide bolhoso
  - Penfigoide vulgar localizado
  - Dermatite bolhosa crônica benigna da infância
  - Herpes gestacional
- **Doença semelhante a penfigoide**
  - Epidermólise bolhosa adquirida
- **Pênfigo familiar crônico benigno**
- **Epidermólise bolhosa**
- **O neonato com bolhas, pústulas, erosões e ulcerações**

BOLHAS

Vesículas e bolhas são lesões primárias observadas em muitas doenças. Algumas são de curta duração e muito características, como as encontradas na dermatite por contato com hera venenosa e na infecção por herpes-zóster. Em outras enfermidades, como o eritema multiforme e o líquen plano, as bolhas podem ou não ser observadas durante a progressão da doença. Por fim, existe um grupo de doenças em que as bolhas são encontradas de modo quase contínuo durante a enfermidade ativa. Essas doenças bolhosas autoimunes tendem a ser crônicas, e muitas estão associadas a anticorpos ligados a tecidos ou circulantes. Este capítulo discute tais doenças.

Doenças autoimunes bolhosas

As doenças autoimunes bolhosas provocam deficiências de adesão da epiderme à sua membrana basal (p. ex., o grupo de doenças penfigoides [bolhosa, gestacional ou em membranas mucosas]) ou entre as células da epiderme (p. ex., os pênfigos). Os autoanticorpos são direcionados a proteínas estruturais que promovem a adesão da matriz celular (p. ex., penfigoide) ou entre as células (p. ex., pênfigo) da pele. As doenças bolhosas autoimunes são caracterizadas por morbidade substancial (prurido, dor, desfiguração) e, em alguns casos, mortalidade (secundária à perda da função de barreira da epiderme). O penfigoide bolhoso é a doença bolhosa autoimune mais comumente observada. O tratamento com imunossupressores sistêmicos diminui a morbidade e a mortalidade observadas nos pacientes acometidos por estas doenças.

Principais doenças bolhosas

Uma revisão das principais doenças bolhosas é apresentada na Figura 16-1. O diagnóstico diferencial de todas as doenças bolho-

PRINCIPAIS DOENÇAS BOLHOSAS

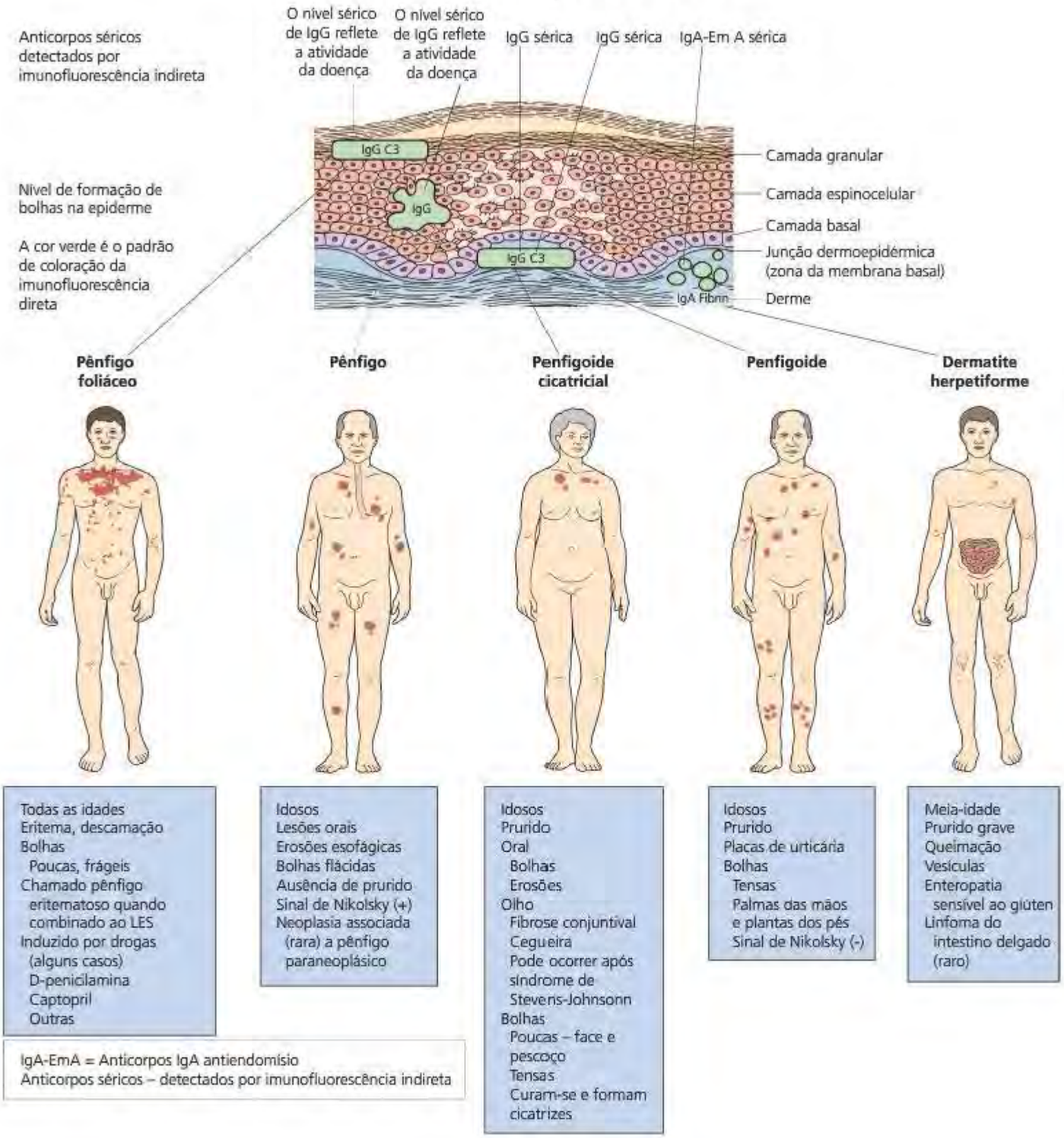


Figura 16-1

DOENÇAS BOLHOSAS NA EPIDERME E NA JUNÇÃO DERMOEPIDÉRMICA

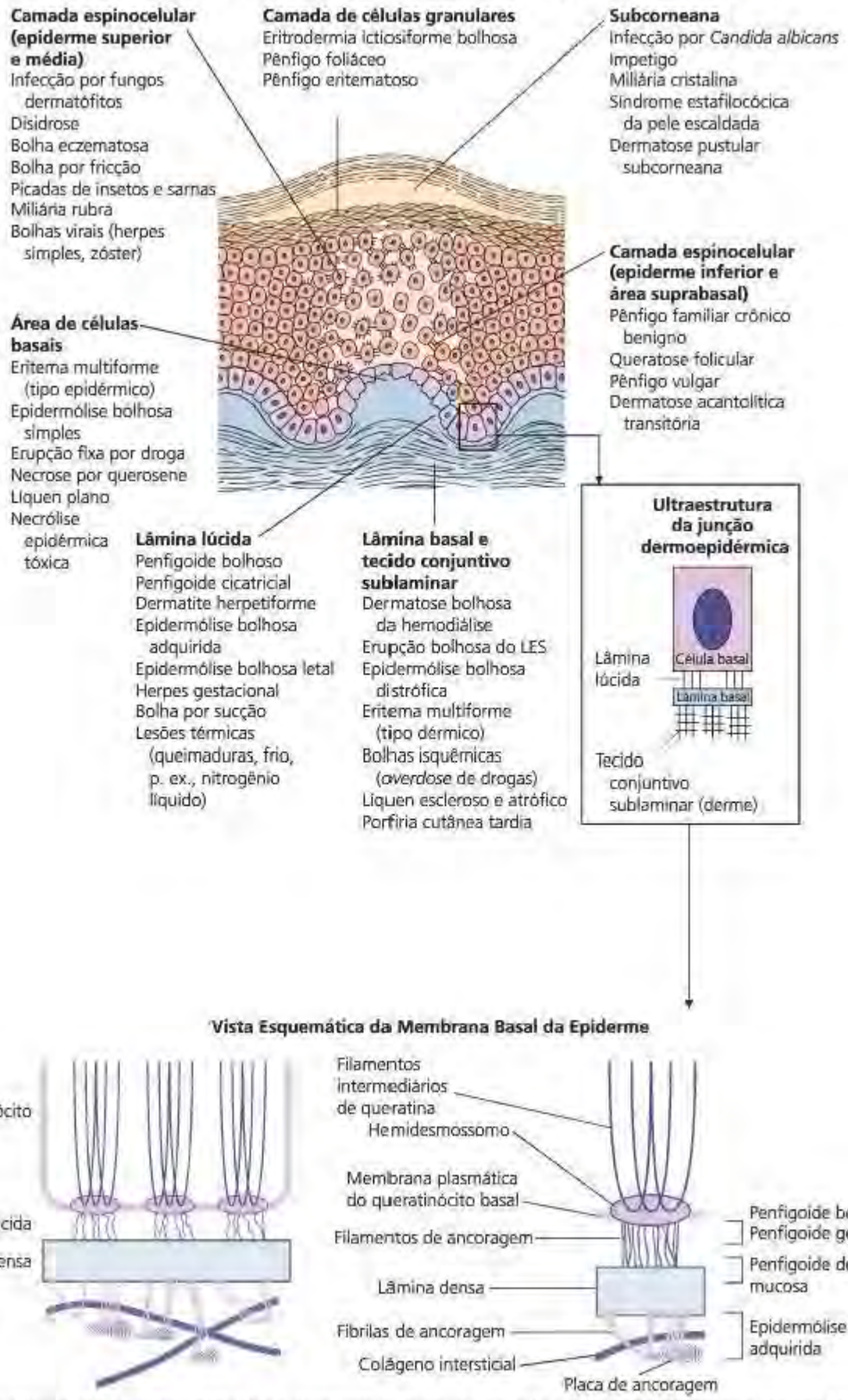


Figura 16-2 **A,** Estudos de microscopia eletrônica mostram que os queratinócitos basais recobrem a lâmina lúcida que, por sua vez, está posicionada logo acima da lâmina densa (*i. e.*, a membrana basal em si) e a derme superficial. **B,** Ultraestruturalmente, complexos de ligação de filamentos e ancoragem de hemidesmossomos ligam o citoesqueleto dos queratinócitos basais à lâmina densa subjacente, ancorando fibrilas e elementos fibrilares (p. ex., colágeno intersticial e fibras de elastina) na derme superficial. As regiões dominantes da membrana basal epidérmica que são alvos de autoanticorpos IgG em pacientes com doenças penfigoides e epidermólise bolhosa adquirida são indicadas por chaves. (Adaptado de KB Yancey, CA Egan: *JAMA* 284[3], 350-356, 2000.)

sas e a anatomia da epiderme e de sua membrana basal são mostrados na Figura 16-2.

Classificação

Uma bolha se forma quando há acúmulo de fluido em algum ponto da pele. A classificação histológica das doenças bolhosas é baseada na camada da pele em que ocorre tal separação (Figs. 16-1 e 16-2). As bolhas subcorneanas não são comumente observadas intactas; seu teto muito delgado possui pequena integridade estrutural e colapsa. As bolhas intradérmicas apresentam teto mais espesso e mais substancial, enquanto as bolhas subepidérmicas possuem maior integridade estrutural e podem continuar intactas mesmo quando comprimidas com firmeza.

EPIDERME

Os desmossomos contribuem para a adesão entre as células epidérmicas. As proteínas desmossômicas (desmogleína 1 e desmogleína 3) são, respectivamente, os autoantígenos do pênfigo foliáceo e do pênfigo vulgar (Tabela 16-1). O pênfigo paraneoplásico (PPN) é associado a autoanticorpos contra a proteína da placa desmossômica desmoplaquina. Nestas doenças, observam-se bolhas intraepidérmicas.

A ZONA DA MEMBRANA BASAL (Fig. 16-2)

O hemidesmossomo é uma proteína associada à membrana que se estende da área intracelular dos queratinócitos basais à área extracelular. Esta proteína conecta o citoesqueleto do queratinócito basal à derme. Os hemidesmossomos são associados a filamentos de ancoragem, estruturas filamentosas que atravessam a lâmina lúcida. As fibrilas de ancoragem, compostas por colágeno do tipo VII, se estendem da porção inferior da lâmina densa às placas de ancoragem presentes na papila dérmica.

ANTÍGENOS DA MEMBRANA BASAL E DOENÇAS.

Diferentes componentes da membrana basal contêm os autoantígenos de diversas doenças autoimunes bolhosas (Tabela 16-2). Nas doenças dos hemidesmossomos, são observadas bolhas subepidérmicas e, na imunofluorescência direta, depósitos lineares de IgG, C3 ou IgA na junção dermoepidérmica. O penfigoide bolhoso (PB) é uma doença dos hemidesmossomos. No PB, duas proteínas, BP180 e BP230, são alvos de autoanticorpos. A BP180 é alvo de autoanticorpos no herpes gestacional, no penfigoide cicatricial e na doença por IgA linear. A laminina 5 é um componente da lâmina densa e filamento de ancoragem dos hemidesmossomos. Os autoanticorpos dirigidos à laminina 5 provocam o penfigoide em membranas mucosas (penfigoide cicatricial). O colágeno do tipo VII é o principal componente estrutural das fibrilas de ancoragem. O colágeno do tipo VII é o autoantígeno da epidermólise bolhosa adquirida.

Tabela 16-1 Classificação Molecular do Pênfigo

Tipo de pênfigo	Proteína desmossômica-alvo
Pênfigo vulgar	Desmogleína 3 (e desmogleína 1)
Pênfigo foliáceo	Desmogleína 1
Pênfigo paraneoplásico	Desmogleína 3, desmoplaquina 1, desmoplaquina 2, BP230, envoplaquina, periplaquina, outras
Pênfigo por IgA	Desmocolina 1

De Mutasim DF *et al.*: *J Am Acad Dermatol* 45:803, 2001. PMID: 11712024

DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS BOLHOSAS

O diagnóstico de muitas doenças bolhosas crônicas pode, com frequência, ser clinicamente estabelecido. Estas doenças têm implicações tão importantes que o diagnóstico deve ser confirmado por histologia e, em muitos casos, imunofluorescência (Tabelas 16-3 e 16-4 e Figura 16-3).

BIOPSIA

Para microscopia de luz. Uma amostra de biopsia deve ser retirada de uma área adequada, para demonstrar o nível de formação de bolhas e a natureza do infiltrado inflamatório (Fig. 16-2 e Tabela 16-3). Vesículas pequenas e recentes ou a pele inflamada dão as melhores características diagnósticas. Lesões rompidas ou escoriadas são de valor limitado e não devem ser usadas. Uma pequena porção da pele intacta deve ser incluída na biopsia. Biopsias por *punch*, obtidas do centro de uma bolha extensa, têm pouco valor.

Para imunofluorescência. Na maioria dos casos, a primeira amostra de biopsia deve ser obtida da borda de uma lesão fresca. Uma segunda amostra é, geralmente, desejável, para estabelecer o diagnóstico. Uma delas deve conter uma área de pele próxima à lesão, preferencialmente não edematosa, normal ou eritematosa. O melhor sítio de obtenção da biopsia é mostrado na Tabela 16-4 e na Figura 16-3.

Tabela 16-2 Classificação Molecular das Doenças Bolhosas Subepidérmicas

Doença bolhosa	Molécula-alvo
Penfigoide bolhoso	BP180, BP230 (hemidesmossomo e lâmina lúcida)
Herpes gestacional	BP180, BP230 (hemidesmossomo e lâmina lúcida)
Penfigoide cicatricial	BP180, laminina V (hemidesmossomo e lâmina lúcida)
Epidermólise bolhosa adquirida	Colágeno do tipo VII (fibrilas de ancoragem)
LES bolhoso	Colágeno do tipo VII (fibrilas de ancoragem)
Doença por IgA linear (adultos e crianças)	Antígeno LAD (BP180) (hemidesmossomo e lâmina lúcida)
Dermatite herpetiforme	Desconhecida

De Mutasim DF *et al.*: *J Am Acad Dermatol* 45:803, 2001. PMID: 11712024

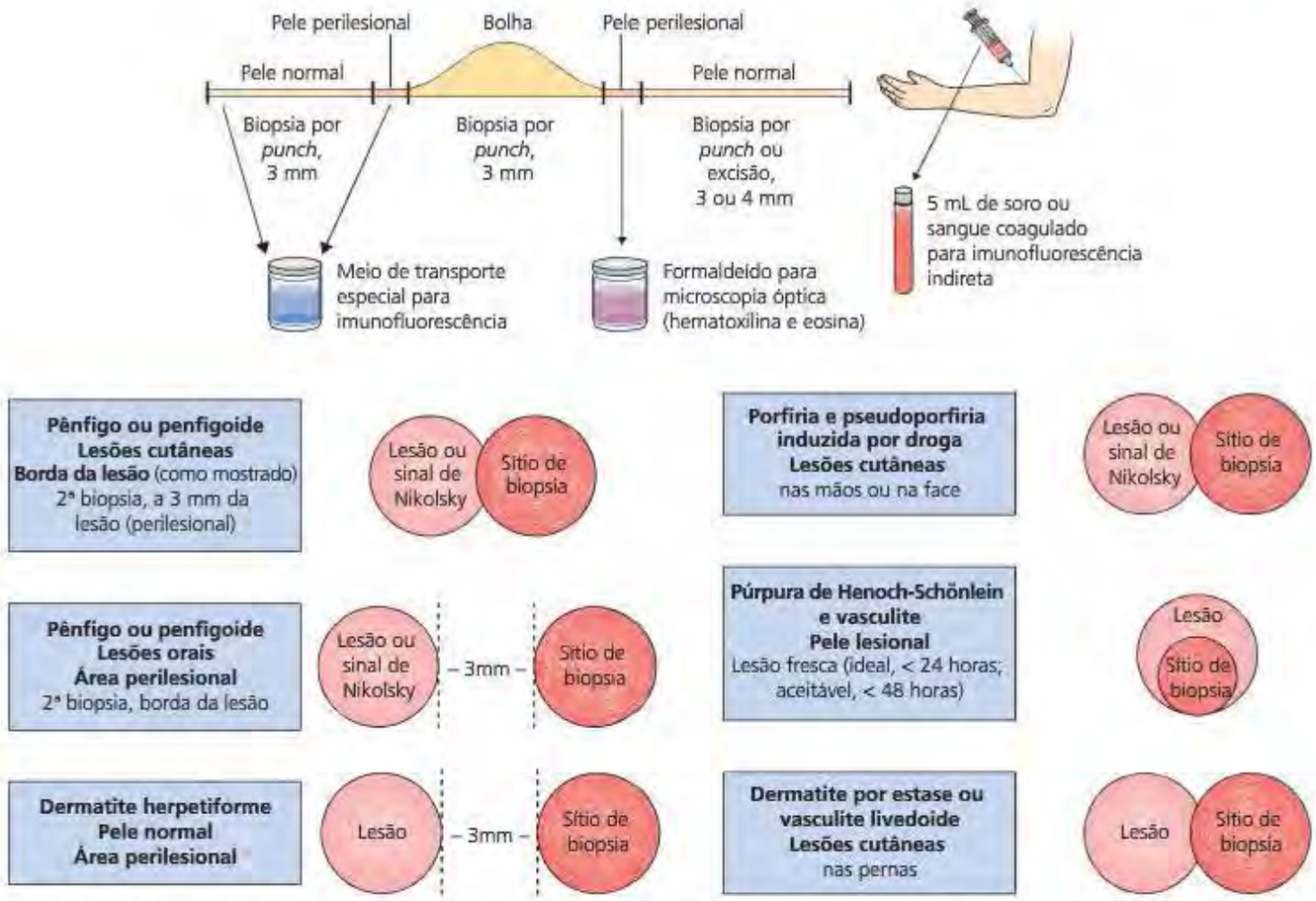


Figura 16-3 Coleta de amostras para imunofluorescência direta. (Beutner Laboratories, Buffalo, NY.)

Tabela 16-3 Diagnóstico das Doenças Bolhosas Autoimunes

Histopatologia	Imunofluorescência direta	Imunofluorescência indireta	Diagnóstico
Suprabasal	IgG ± C3 no EIC	IgG no EIC, esôfago de macaco	Pênfigo vulgar > pênfigo paraneoplásico
	IgG ± C3 no EIC + ZMB	IgG no EIC, bexiga de rato	
Supracorneana	IgA no EIC	IgA no EIC	Pênfigo por IgA
	IgG ± C3 no EIC	IgA no EIC	Pênfigo foliáceo
	IgG ± C3 no EIC, IgG ± C3 na ZMB	IgG no EIC ± ANA	Pênfigo eritematoso
Subepidérmica não inflamatória	1. IgG, C3 ± IgM, IgG na ZMB	1. Face dérmica da SSS	Epidermólise bolhosa adquirida
	2. IgG, IgA ± IgM, C3 na parede dos vasos sanguíneos	2. Face epidérmica da SSS negativa	Penfigoide bolhoso Porfiria cutânea tardia, pseudo-PCT
Subepidérmica com infiltrado rico em eosinófilos	C3, IgG na ZMB	Face epidérmica da SSS	Penfigoide bolhoso Herpes gestacional Penfigoide mucoso
Subepidérmica com infiltrado rico em neutrófilos	1. IgA granular nas papilas dérmicas e na ZMB 2. IgA linear ± C3, ZMB 3. IgG, IgM, C3, IgA, fibrinogênio	Negativo no epitélio (+ anticorpos antiendomísio) IgA a ZMB 1. Face dérmica da SSS 2. Face dérmica da SSS e sorologia positiva para lúpus	Dermatite herpetiforme Doença por IgA linear Epidermólise bolhosa adquirida, rara doença antiepiligrina Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso

De Mutasim DF *et al.*: *J Am Acad Dermatol* 45:803, 2001. PMID: 11712024
EIC, Espaço intracelular; *SSS*, pele separada com cloreto de sódio; *ZMB*, zona da membrana basal; ±, com ou sem; >, mais provável que.

Tabela 16-4 Testes de Imunofluorescência*

Doença	Escolha do sítio de biopsia para imunofluorescência direta*	Achados da biopsia: imunofluorescência direta	Achados sorológicos: detecção de anticorpos circulantes por imunofluorescência indireta
Lúpus eritematoso bolhoso	Áreas acometidas de pele, como bordas eritematosas ou ativas	ZMB: IgG linear/em banda e C3 (>90%); também IgM e IgA (50%-60%); ocasionalmente, padrão granular ou fibrilar	ANA Raramente, anticorpos (IgG) na ZMB no substrato de pele separada com cloreto de sódio (padrão dérmico ou combinado)
Penfigoide bolhoso	Pele ou mucosa perilesional eritematosa	ZMB: IgG linear e C3; ocasionalmente, IgM e/ou IgA	Anticorpos (IgG) na ZMB em 75% dos pacientes; a aplicação de soro positivo para ZMB ao substrato de pele separada com cloreto de sódio leva à coloração da face epidérmica da pele separada na maioria dos casos de PB, comparada à face dérmica na EBA; o padrão dérmico ou combinado também é raramente observado no LE bolhoso ELISA para autoanticorpos anti-BP180
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (discoide)	Áreas acometidas de pele, como bordas eritematosas ou ativas	ZMB: IgM granular, IgG, C3 (pele acometida, >90%; não acometida, negativa)	Nenhum (raramente ANA)
Penfigoide cicatricial	Pele ou mucosa perilesional eritematosa	ZMB: IgG linear e C3; ocasionalmente, IgA linear; fibrinogênio linear inespecífico	Anticorpos (IgG) na BMZ em <25% dos pacientes
Epidermólise bolhosa adquirida†	Pele ou mucosa perilesional eritematosa	ZMB: IgG linear, geralmente também C3; ocasionalmente, IgA e/ou IgM	Anticorpos (IgG) na ZMB em 25%-50% dos casos; pode ser diferenciada do PB pelo padrão dérmico do substrato de pele separada com cloreto de sódio
Dermatite herpetiforme clássica	Pele perilesional; pele de aparência normal, 0,5-1,0 cm distante da lesão	Papilas dérmicas e/ou ZMB: IgA granular ou fibrilar; outras Igs ou C3 podem estar presentes	Anticorpos antiendomísio da classe IgA em 70% dos pacientes com DH ou doença celíaca; maior incidência de resultados positivos em pacientes com enteropatia sensível a glúten que não estão seguindo a dieta livre da substância ELISA para autoanticorpos antitransglutaminase teciduais IgA
Reações a drogas		Vasos dérmicos, cistoides: IgG e/ou IgM, C3	Nenhum
Dermatose bolhosa por IgA	Pele perilesional	ZMB: IgA linear essencial ao diagnóstico; C3 linear em alguns casos	Anticorpos (IgA) na ZMB em 30% dos pacientes
Púrpura de Henoch-Schönlein	Lesões com menos de 24-48 h	IgA granular em vasos	Nenhum
Herpes gestacional	Pele perilesional eritematosa	ZMB: C3 linear (100%); IgG (10%); raramente, IgA/IgM	HG IgG (fator HG) na maioria dos pacientes; ZMB (IgG) em 25% dos casos

Modificado de *Handbook of clinical relevance of tests,* IMMCO Diagnostics, Buffalo, NY, and Mayo Clinic Test Catalog.

AI, Área intracelular do estrato espinocelular; *AGA,* anticorpos antigliadina; *ARA,* anticorpos antirreticulina; *C,* complemento; *DH,* dermatite herpetiforme; *EBA,* epidermólise bolhosa adquirida; *ELISA,* ensaio imunoadsorvente ligado à enzima; *EMA,* anticorpos antiendomísio; *F,* fibrina ou fibrinogênio; *HG,* herpes gestacional; *Ig,* imunoglobulina; *Igs,* imunoglobulinas; *LE,* lúpus eritematoso; *LES,* lúpus eritematoso sistêmico; *SIC,* substância intercelular; *SC,* superfície celular; *ZMB,* zona da membrana basal.

*Os testes de imunofluorescência (IF) são realizados em soro ou tecido. A IF direta é realizada em amostras de biopsia de pele ou mucosa. As amostras são examinadas quanto à presença de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA), fator C3 do sistema complemento e fibrinogênio. A IF indireta é realizada em soro, para detecção de autoanticorpos circulantes.

†Para diferenciar a epidermólise bolhosa adquirida do pênfigo bolhoso, outros estudos de imunofluorescência direta em amostras de biopsia de lesão e pele normal separada na lâmina lúcida por NaCl são necessários, para demonstrar a localização dos imunorreagentes, da laminina e do colágeno do tipo IV.

Tabela 16-4 Testes de Imunofluorescência* — cont.

Doença	Escolha do sítio de biopsia para imunofluorescência direta*	Achados da biopsia: imunofluorescência direta	Achados sorológicos: detecção de anticorpos circulantes por imunofluorescência indireta
Pênfigo, todas as formas (p. ex., vulgar, foliáceo, paraneoplásico), exceto doença de Hailey-Hailey	Pele perilesional eritematosa	SC: IgG, C3; ZMB: C3 linear a granular, característica da doença paraneoplásica	Anticorpos SC (IgG) Anticorpos SC ligados a epitélios simples, colunar e de transição; ZMB: pode haver presença de anticorpos, característica da forma paraneoplásica; ELISA para autoanticorpos antidesmogleína 1 e 3
Eritema multiforme	Borda da pele acometida Lesões com menos de 24-48 h	Vasos dérmicos, corpos citoides: IgM, C3; também IgG, raramente IgA	Nenhum
Vasculite leucitoclástica, vasculite urticariforme, reumatoide	Lesões com menos de 24-48 h	Vasos dérmicos: IgG e/ou IgM e/ou IgA e/ou C3 em lesões recentes	Nenhum
Líquen plano	Borda da pele acometida; evitar lesões antigas ou úlceras	Corpos citoides: caracteristicamente, IgM; também IgG, C3, fibrinogênio; ZMB: fibrinogênio trançado	Nenhum
Líquen plano penfigoide	Pele ou mucosa perilesional eritematosa	Alteração do líquen plano, com IgG linear e/ou C3	Anticorpos (IgG) na ZMB em 50% (face epidérmica do substrato pele separada com cloreto de sódio)
Tecido conjuntivo misto	Áreas cutâneas acometidas, como bordas eritematosas ou ativas Para características esclerodermoides, biopsia de área inflamada	Varia de acordo com a apresentação clínica; como no LE ou na vasculite; ANA na epiderme	ANA
Outras doenças penfigoides (gengivite descamativa, penfigoide de Brunsting-Perry, penfigoide localizado)	Pele ou mucosa perilesional eritematosa	ZMB: IgG linear, C3; ocasionalmente, IgA e/ou IgM	Presença de anticorpos (IgG) na ZMB é incomum
Porfiria cutânea tardia e outras formas de porfiria	Borda da pele acometida, exposta ao sol	IgG forte e homogênea ao redor e no interior das paredes dos vasos sanguíneos; também banda imunofluorescente na ZMB	Nenhum
Dermatite bolhosa crônica da infância	Pele perilesional eritematosa	ZMB: IgA linear	Anticorpos (IgA) na ZMB em 70% dos casos
Lúpus eritematoso sistêmico subagudo	Áreas cutâneas acometidas, como bordas ativas ou eritematosas	Substância intercelular particulada, IgG, IgM, IgA, C3, 1 ou mais conjugados 30%; BMZ: IgM ou IgG granular (40% lesional, 10% normal)	ANA
Lúpus eritematoso sistêmico	Áreas cutâneas acometidas, como bordas ativas ou eritematosas	ZMB: IgM e/ou IgG granular, C3, ocasionalmente IgA (>90% positivos na pele acometida) (50% na pele exposta ao sol, não acometida) (30% positivos na pele não exposta e não acometida)	ANA
Urticária	Áreas cutâneas acometidas, como bordas ativas ou eritematosas	Coloração irregular das fibras do tecido conjuntivo na derme com fibrinogênio e número variável de eosinófilos; vasos dérmicos (em casos de vasculite urticariforme) como anteriormente mencionado	Nenhum

NÍVEL DE FORMAÇÃO DA BOLHA. Nas bolhas que ocorrem acima da zona da membrana basal, o nível de formação pode ser facilmente determinado por meio de estudos de rotina. Bolhas que ocorrem na área da junção dermoepidérmica (zona da membrana basal) (Fig.16-1) eram consideradas de localização subepidérmica. Com a microscopia eletrônica, foi demonstrado que, nesta área complexa, as bolhas podem se formar em diferentes níveis. A microscopia eletrônica não é rotineiramente utilizada; informações diagnósticas adequadas podem ser obtidas de cortes corados com hematoxilina e eosina e de ensaios imunofluorescentes.

IMUNOFLUORESCÊNCIA. A imunofluorescência é uma técnica laboratorial para demonstração da presença de anticorpos ligados a tecidos ou circulantes. Na maioria das doenças bolhosas crônicas, há anticorpos específicos que se ligam a algum componente da pele ou circulam pelo sangue. Muitos laboratórios norte-americanos fazem este serviço e oferecem meios de transporte e embalagens para envio por correio de amostras de tecido. (Exemplos são os Beutner Laboratories, Buffalo, NY, IMMCO Diagnostics, Bufallo, NY, e Mayo Medical Laboratories, Rochester, MN.) O congelamento das amostras não é mais necessário.

Imunofluorescência direta (pele). A imunofluorescência direta é realizada para demonstrar a presença de anticorpos e proteínas do sistema complemento em tecidos. Amostras seccionadas são tratadas com antissoro contra imunoglobulinas humanas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE), C3 e fibrina, conjugado à fluoresceína; as amostras são, então, examinadas em microscópico equipado com uma fonte de luz especial.

Imunofluorescência indireta (soro). A imunofluorescência indireta é usada na demonstração de anticorpos circulantes dirigidos a certas estruturas cutâneas. Finos cortes de epitélio espinocelular animal (p. ex., esôfago de macaco) são, primeiro, incubados com o soro do paciente. Anticorpos reativos a estruturas da pele, presentes no soro, se ligam a componentes específicos do epitélio animal. O antissoro anti-IgG humana, marcado com fluoresceína, é, então, adicionado, para identificação específica do anticorpo circulante. O anticorpo circulante pela deposição de IgA ainda não foi identificado e, neste caso, a imunofluorescência indireta é negativa.



Figura 16-4 Dermatite herpetiforme. As vesículas surgem de uma base inflamada, e lembram a infecção pelo vírus do herpes simples.

DERMATITE HERPETIFORME E DERMATOSE BOLHOSA POR IgA LINEAR

A dermatite herpetiforme (DH) é uma rara doença de pele crônica, pruriginosa, vesicular e que provoca sensação intensa de ardor, associada, na maioria dos casos, a uma enteropatia sensível a glúten subclínica e à presença de depósitos de IgA na porção superior da derme. No norte da Europa, sua prevalência é estimada em 1,2 a 39,2 por 100.000 pacientes. Em 1987, no estado de Utah, nos Estados Unidos, a prevalência foi de 11,2 por 100.000 pacientes. A idade média de aparecimento da doença foi de 41,8 anos, e os pacientes apresentaram sintomas por, em média, 1,6 ano antes do estabelecimento do diagnóstico.

Em crianças, a dermatite herpetiforme é rara. Existe uma forte associação entre a doença e os seguintes antígenos de histocompatibilidade humana: HLA-B8 (60%), antígenos de HLA de classe II HLA-DR3 (95%) e HLA-DQw2 (100%).

A dermatose bolhosa por IgA linear possui características clínicas similares às da dermatite herpetiforme, mas apresenta padrão histológico e imunofluorescente diferente, além de não estar associada à doença no intestino delgado. A dermatite bolhosa por IgA linear induzida por drogas é rara, mas sua incidência está aumentando.

As sulfonas produzem resultados dramáticos, em horas, mas, sem tratamento, alguns pacientes escolheram o suicídio como único meio de alívio.

EXPERIÊNCIA DA MAYO CLINIC

Em um estudo, 270 pacientes foram atendidos na Mayo Clinic. A idade média ao diagnóstico era a quinta década de vida. A incidência familiar era de 2,3%. A prevalência da doença celíaca era de 12,6% em pacientes com DH; o diagnóstico de doença celíaca foi estabelecido antes do estudo ou durante o acompanhamento. A incidência verdadeira necessitaria ser determinada por meio da condução de biopsias de intestino delgado em todos os pacientes acometidos pela DH. Uma alta incidência de doenças sistêmicas autoimunes (22,2%) e de neoplasias malignas (10,4%) foi observada. O risco de desenvolvimento de doenças linfoproliferativas foi menor do que 2%. Em biopsias de pacientes com DH, os achados histopatológicos foram inespecíficos em 22% dos casos. Anticorpos antiendomísio foram encontrados em 63,5% dos indivíduos. *PMID: 17822491*

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A dermatite herpetiforme geralmente surge entre a segunda e a quinta décadas de vida, mas muitos casos foram relatados em crianças. A doença é raramente observada em indivíduos negros ou asiáticos. Inicialmente, a dermatite herpetiforme se apresenta como algumas pápulas ou vesículas pruriginosas, que são uma anomalia de menor gravidade; estas lesões podem ser atribuídas a picadas, sarna ou escoriação neurótica e, ocasionalmente, respondem ao tratamento tópico com corticosteroides. Com o tempo, a doença evolui para sua apresentação clássica, com pápulas e vesículas urticariantes, com intenso ardor, e, raramente, bolhas, isoladas ou agrupadas, como no herpes simples ou zóster (daí o termo *herpetiforme*) (Fig. 16-4).

DERMATITE HERPETIFORME



Figura 16-5 As vesículas estão simetricamente distribuídas nos joelhos. A maioria apresenta escoriações.



Figura 16-6 As lesões são caracteristicamente observadas nos cotovelos e nos joelhos. As bolhas foram substituídas por crostas.



Figura 16-7 O número de lesões é geralmente pequeno, em comparação ao penfigoide bolhoso.



Figura 16-8 As vesículas e erosões são comumente encontradas nas nádegas.

As vesículas são simetricamente distribuídas e surgem nos cotovelos, nos joelhos, no couro cabeludo e na área da nuca, dos ombros e das nádegas (Figs. 16-5 a 16-8).

A distribuição pode ser mais generalizada. A destruição das vesículas, pelo ato de coçar, traz alívio, mas aumenta a dificuldade de localização de uma lesão primária para biopsia. Lesões intactas para biopsia podem ser encontradas nas costas.

Os sintomas têm intensidade variável, mas a maioria dos pacientes se queixa de grave prurido e ardor. Deve-se sempre pensar na dermatite herpetiforme quando o sintoma de ardor é voluntariamente descrito. Os sintomas podem preceder o aparecimento das lesões em horas e, com frequência, os pacientes são capazes de identificar o sítio de uma nova lesão pelo pródromo. O tratamento não altera a progressão da doença. A maioria dos pacientes apresenta sintomas durante anos, mas aproximadamente um terço está em remissão permanente.

A forma vesicular-bolhosa da doença é confundida com o eritema multiforme bolhoso e o penfigoide bolhoso. Uma forte associação entre a dermatite herpetiforme e diversas anomalias de tireoide foi relatada e, mais provavelmente, representa um grupo de doenças imunemediadas. O hipotireoidismo foi o mais comum, sendo observado em 14% dos pacientes. Anomalias clínicas ou sorológicas foram observadas em 50% dos pacientes com dermatite herpetiforme.

Os sintomas orais foram encontrados em 63% dos pacientes. A sensação de secura oral e ulcerações recorrentes na mucosa oral foram os achados mais comumente relatados.

Defeitos no esmalte dentário do tipo celíaco. Os defeitos no esmalte de dentes permanentes do tipo celíaco foram observados em 53% dos pacientes com dermatite herpetiforme. Os graus de tais defeitos foram menores do que os descritos na doença celíaca grave. Este achado sugere que estes pacientes já sofriam de enteropatia subclínica induzida por glúten no início da infância, quando as coroas dos dentes permanentes se desenvolvem.

Dermatose bolhosa por IgA linear. A dermatose bolhosa por IgA linear (DBAL) pode se apresentar, clinicamente, como a dermatite herpetiforme, o penfigoide bolhoso típico e o penfigoide cicatricial, ou em um padrão morfológico atípico, e apresenta características histológicas similares à da dermatite herpetiforme. Drogas como a vancomicina são responsáveis por alguns casos. As lesões se desenvolvem entre 24 horas e 15 dias após a administração da primeira dose. O diagnóstico de DBAL é confirmado por imunofluorescência direta, que mostra a presença de depósitos lineares de IgA na zona da membrana basal (ZMB). Alguns pacientes apresentam autoanticorpos anti-ZMB de isótipos IgA e IgG. Não há enteropatia sensível a glúten. Em alguns pacientes, observa-se uma classe circulante de anticorpos IgA anti-BMZ à imunofluorescência indireta. Os autoanticorpos IgA circulantes contra a transglutaminase tecidual são detectáveis na DH, mas não na doença por IgA linear nem em outras doenças bolhosas autoimunes subepidérmicas.

Enteropatia sensível a glúten

Uma enteropatia sensível a glúten, com áreas de atrofia vilosa e inflamação branda da parede intestinal, é encontrada na maioria dos pacientes com dermatite herpetiforme. No intestino delgado, as alterações são similares, mas menos graves, do que as observadas na enteropatia sensível a glúten comum; sintomas de má absorção são raramente encontrados. Menos de 20% dos pacientes apresentam má absorção de lipídios, D-xilose ou ferro. Uma correlação significativa foi observada entre anticorpos IgA antiendomísio (IgA-EmA) e a gravidade do dano induzido por glúten no jejuno. Os anticorpos IgA-EmA foram encontrados no soro de aproximadamente 70% dos pacientes com dermatite herpetiforme submetidos à dieta normal. Estas imunoglobulinas também foram detectadas em 86% dos pacientes com dermatite herpetiforme que apresentavam atrofia vilosa subtotal e em 11% dos indivíduos acometidos pela doença que também apresentavam atrofia vilosa parcial ou anomalias brandas. Estes anticorpos desaparecem após 1 ano de instituição da dieta livre de glúten, com o novo crescimento dos vilos do jejuno. A relação entre a presença de IgA-EmA e a atrofia vilosa é um importante marcador diagnóstico, já que a enteropatia presente na dermatite herpetiforme geralmente não provoca sintomas, sendo, assim, de difícil detecção.

Linfoma

O linfoma do intestino delgado e o linfoma não intestinal foram relatados em pacientes com dermatite herpetiforme e doença celíaca. Todos os linfomas foram observados em pacientes cuja dermatite herpetiforme havia sido controlada sem a instituição da dieta livre de glúten (DLG) ou naqueles submetidos à dieta há menos de 5 anos. Os pacientes, portanto, são aconselhados a aderir a uma estrita DLG durante toda a vida.

A incidência de doenças linfoproliferativas é inferior a 2%.

Diagnóstico da dermatite herpetiforme

BIOPSIA DE PELE. A Figura 16-9 é um exemplo de lesões papulares eritematosas recentes, sem formação de bolhas. Fendas subepidérmicas das vesículas em evolução, além de neutrófilos e eosinófilos em microabscessos presentes no interior das papilas dérmicas, são mostradas. A dermatose bolhosa por IgA linear é, na histologia, similar à dermatite herpetiforme e ao penfigoide bolhoso.

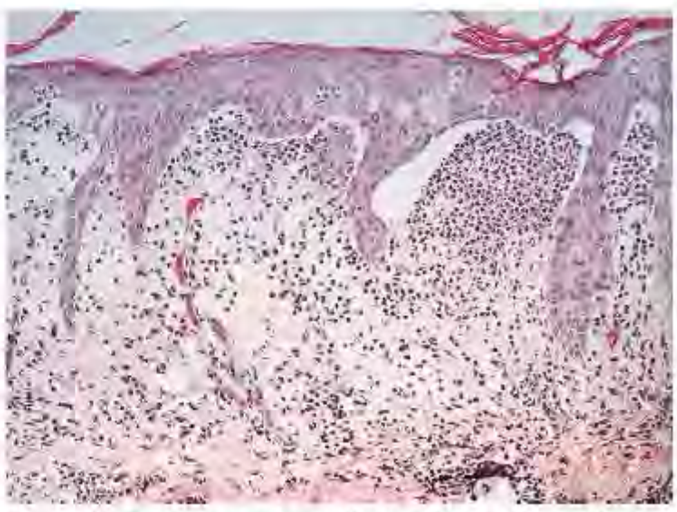


Figura 16-9 Dermatite herpetiforme. Fendas subepidérmicas e microabscessos de neutrófilos e eosinófilos nas papilas dérmicas.

ESTUDOS DE IMUNOFLUORESCÊNCIA. A IgA não é uniformemente distribuída pela pele, sendo encontrada em maiores concentrações nas proximidades de lesões ativas. O sítio de bopsia preferido para estudos de imunofluorescência, portanto, é a pele de aparência normal ou levemente eritematosa adjacente a uma lesão ativa. Os depósitos diagnósticos de imunoglobulina geralmente são destruídos pela lesão ativa durante o processo de formação das bolhas. Mais de 90% dos pacientes com dermatite herpetiforme apresentam depósitos granulares ou fibrilares de IgA nas papilas dérmicas; em pacientes acometidos pela dermatose bolhosa por IgA linear, observam-se depósitos lineares destes anticorpos na ZMB. Entre eles, incluem-se os indivíduos submetidos ao tratamento com sulfonas. Diversas amostras podem ser necessárias à obtenção de achados positivos, dada a natureza focal dos depósitos. Sítios de pele normal a mais de 3 mm da lesão ou em áreas não comumente acometidas podem ser negativos para tais depósitos de IgA. Os resultados falso-negativos podem ser observados (1) se a biopsia for obtida da pele acometida, (2) se a biopsia for obtida de uma área nunca afetada ou (3) se o paciente está, há bastante tempo, na DLG.

ANTICORPOS IgA ANTIENDOMÍSIO (IgA-EmA) e IgA ANTITRANSGLUTAMINASE TECIDUAL (IgA ANTI-tTG). Os testes de anticorpos mais sensíveis para o diagnóstico de doença celíaca e dermatite herpetiforme são os de classe IgA. Os exames disponíveis são os de anticorpos contra tecido conjuntivo (anticorpos antiendomísio) e transglutaminase tecidual.

O endomísio é o tecido conjuntivo que recobre as camadas de músculo liso do esôfago, do estômago e do intestino delgado. O antígeno do endomísio é a transglutaminase tecidual. A transglutaminase repara tecidos lesionados. Caso anticorpos antitransglutaminase sejam produzidos, o reparo da mucosa intestinal danificada é prejudicado.

Os títulos de anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase tecidual são correlacionados ao grau de dano mucoso. As concentrações de anticorpos indicam o grau de adesão à restrição dietética de glúten.

Anticorpos antiendomísio são encontrados em aproximadamente 70% dos pacientes com DH e em quase 100% dos pacientes com doença celíaca ativa. Os testes de detecção de anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase podem ser solicitados para apoiar o diagnóstico de DH.

ENSAIO COM SULFONAS. Os pacientes que apresentam histórico clássico de erupções vesiculares podem ser tratados com sulfonas, caso seu desconforto seja intenso. O enorme alívio dos sintomas, em horas ou alguns dias, apoia o diagnóstico de dermatite herpetiforme.

TRATAMENTO

DAPSONA OU SULFAPIRIDINA. Estas drogas controlam mas não curam a doença. A dapsona é mais eficaz do que a sulfapiridina. Seu mecanismo de ação é desconhecido, mas possivelmente explicado pela estabilização de enzimas lisossomais. Em adultos, a dose inicial de dapsona é de 100 a 500 mg, administrados por via oral, 1 vez ao dia. O prurido e o ardor são controlados em 12 a 48 horas, e novas lesões, gradualmente, deixam de aparecer. A dose é ajustada ao menor nível que ofereça alívio aceitável; esta dose geralmente está na faixa de 50 a 200 mg/dia. Os sintomas de alguns pacientes são controlados com 25 mg/dia, enquanto outros podem requerer até 400 mg/dia. A probenecida bloqueia a excreção renal de dapsona e a rifampina aumenta a taxa de depuração plasmática. A dapsona produz hemólise, anemia e metemoglobinemia relacionadas à dose, em algum grau, em todos os pacientes. Um leucograma e a determinação de hemoglobina devem ser realizados semanalmente, quando possível, durante o primeiro mês, mensalmente por 6 meses, e, a partir daí, semianualmente. A metemoglobinemia, embora geralmente não seja um problema significativo, pode provocar uma cianose de coloração azul-acinzentada. Há relatos de que a coadministração de cimetidina reduz a metemoglobinemia dependente de dapsona em pacientes com dermatite herpetiforme. Os pacientes que apresentam deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) podem sofrer grave hemólise durante o tratamento com sulfona ou sulfapiridina; os indivíduos suscetíveis à deficiência (negros, asiáticos e descendentes de mediterrâneos) devem ser submetidos à mensuração do nível de G6PD antes do início da terapia.

A sulfapiridina, uma sulfonamida de ação curta (dose inicial, 500 a 1.500 mg/dia), pode ser substituída por dapsona e não causa neuropatia. Considere a administração de sulfapiridina em pacientes que não toleram a dapsona.

A sulfapiridina é difícil de obter. A sulfassalazina (Azulfidine®) é metabolizada a ácido 5-aminossalicílico (5-ASA, mesalamina) e sulfapiridina, podendo ser uma opção caso esta última não seja encontrada.

Reações adversas. Pode haver desenvolvimento de neuropatia motora periférica durante os primeiros meses de tratamento com dapsona. De modo geral, doses maiores do que 200 a 500 mg/dia, ou dosagens cumulativas elevadas, na faixa de 25 a 600 g, foram implicadas. Caracteristicamente, a porção distal dos membros superiores e os membros inferiores, principalmente os músculos da mão, são acometidos. Parestesia e fraqueza são as queixas mais comuns, e a atrofia dos músculos interósseos é frequentemente observada. Os pacientes se queixam de dificuldade de realização de tarefas manuais e alterações de marcha. O pé caído é uma manifestação comum. Raramente, acometimento sensorial, manifestado por parestesia, diminuição da sensibilidade à dor e dormência acompanham o distúrbio motor. Os sintomas melhoram, de forma lenta porém invariável, meses ou anos após a interrupção do tratamento. Agranulocitose e anemia aplásica foram raramente observadas, mas levaram a óbito.

Síndrome de hipersensibilidade à dapsona. A síndrome de hipersensibilidade à dapsona (SHD) geralmente surge após 4 semanas ou mais após o início do tratamento. É composta por uma enfermidade similar à mononucleose, com febre, mal-estar e linfoadenopatia. As erupções cutâneas exantematosas tendem a se resolver 2 semanas após a interrupção da terapia. A hepatite por hipersensibilidade foi relatada como um componente da síndrome. Pode haver desenvolvimento de hipotireoidismo 3 meses após o aparecimento da SHD. Exames de sangue e de função hepática geralmente voltam ao normal alguns meses após a interrupção da administração de dapsona. A prednisona é o tratamento preferido. A administração desta droga é lenta e gradualmente interrompida, durante 1 mês, enquanto a função dos órgãos afetados é monitorada, minimizando a ocorrência de recidivas. O uso de dapsona durante a gestação parece ser seguro.

DIETA LIVRE DE GLÚTEN. A adesão estrita à DLG (evitando alimentos que contenham trigo, centeio e cevada) por pelo menos 6 meses permite a diminuição da dose de dapsona administrada, ou até a interrupção do tratamento, na maioria dos pacientes. A dieta deve ser seguida por muitos meses (geralmente, 2 anos) antes que a administração de medicamentos possa ser interrompida. Embora a arquitetura dos vilos intestinais melhore, os sintomas e lesões recidivam em 1 a 3 semanas quando a dieta normal é reinstituída. As evidências atuais indicam que a DLG deve ser mantida indefinidamente. Os pacientes que apresentam padrão imunofluorescente de IgA linear não possuem atrofia dos vilos e não respondem à DLG. As aveias podem ser incluídas na DLG sem efeitos deletérios à pele ou ao intestino. Farináceos à base de amido de trigo, livres de glúten, não prejudicaram o tratamento da doença celíaca ou da dermatite herpetiforme.

Os produtos devem ser escolhidos com cuidado, já que alguns alimentos denominados livres de glúten apresentam altos níveis de gliadina, o agente enterotóxico encontrado no glúten. O glúten é encontrado em todos os grãos, à exceção do arroz e do milho. Existem muitas fontes *online* de alimentos livres de glúten, como Ener-G Foods, Inc. (www.ener-g.com). O Gluten Intolerance Group of North America (www.gluten.net) publica um informativo periódico e oferece outros serviços.

DIETA ELEMENTAR. Fatores dietéticos além do glúten podem ser importantes na patogênese da dermatite herpetiforme. Diversas substâncias podem atuar como antígenos; se os antígenos puderem ser eliminados, novos imunocomplexos danosos não serão formados. A maioria dos antígenos que provoca respostas imunológicas humorais são proteínas; é pouco provável, portanto, que uma dieta livre de proteínas totais (dieta elementar) contenha os antígenos principais. Em um estudo, uma dieta à base de aminoácidos, lipídios e carboidratos foi rapidamente benéfica e, em 2 semanas, permitiu uma redução significativa na dosagem de dapsona. Melhoras significativas na atividade clínica da doença, a despeito da administração de glúten, e na morfologia do intestino delgado foram também observadas em indivíduos submetidos à dieta elementar.

TETRACICLINA E NICOTINAMIDA. O tratamento eficaz da dermatite herpetiforme e da dermatose bolhosa por IgA linear com tetraciclina (500 mg, 1 a 3 vezes ao dia) ou minociclina (100 mg, 2 vezes ao dia) e nicotinamida (500 mg, 2 a 3 vezes ao dia) foi relatado. A interrupção da administração de nicotinamida ou minociclina resultou na exacerbação da dermatite herpetiforme. Também há relatos de que a combinação de heparina, tetraciclina e nicotinamida é eficaz.

OUTROS TRATAMENTOS. Prednisona, colchicina, ciclosporina e heparina foram relatadas como eficazes.

BOLHAS EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS

Agrupamentos de bolhas podem surgir, de forma abrupta, em pacientes diabéticos, geralmente nos pés e nas porções distais das pernas. As bolhas tendem a se desenvolver durante a noite, sem trauma prévio. Diferentes níveis de divisão tecidual e separação subepidérmica foram relatados. As bolhas surgem em uma base não inflamada, geralmente são múltiplas e apresentam tamanho variável, de um a vários centímetros. Ocasionalmente, as bolhas são muito extensas, envolvendo todo o dorso do pé ou uma grande área da porção inferior da perna (Fig. 16-10). As bolhas são tensas e se rompem em cerca de 1 semana, deixando uma úlcera profunda, não dolorosa, que forma uma crosta bem aderente. Mesmo quando não infectadas, estas úlceras grandes demoram muitas semanas para cicatrizar. Muitos pacientes nunca mais apresentam tal episódio, enquanto outros sofrem recidivas.

Não são encontradas características imunológicas. A causa é desconhecida, mas é possivelmente isquêmica.

TRATAMENTO. As úlceras podem ser comprimidas várias vezes ao dia, com solução de Burrow tépida. O tratamento de erosões e úlceras mais profundas é descrito no Capítulo 3.



Figura 16-10 *Bullosis diabeticorum*. As bolhas aparecem espontaneamente, sem qualquer trauma, na pele não eritematosa. As bolhas geralmente surgem na porção inferior das pernas e nos pés, mas podem ser observadas nos braços. O desconforto é mínimo. As lesões se resolvem de forma espontânea.

PÊNFIGO

O pênfigo (do grego *pemphix*, significando bolha) é um raro grupo de doenças bolhosas intraepidérmicas autoimunes que acomete a pele e as membranas mucosas. Este grupo inclui o pênfigo vulgar e o pênfigo foliáceo. Ambos eram geralmente fatais antes de os corticosteroides serem usados em seu tratamento. A diferença entre as duas doenças é o nível da epiderme em que a acantólise (perda de coesão do epitélio) é observada: suprabasilar, no pênfigo vulgar, e subcorneano, no pênfigo foliáceo. Outros membros deste grupo são o pênfigo paraneoplásico, que geralmente ocorre em pacientes com linfoma, e o pênfigo induzido por drogas, observado principalmente após a administração de penicilamina.

Fisiopatologia

O pênfigo é o resultado da interação entre indivíduos geneticamente predispostos e, possivelmente, algum fator exógeno. A presença de focos de pênfigo (fogo selvagem) na zona rural da América do Sul sugere que a doença pode ser desencadeada, em indivíduos suscetíveis, por um agente ambiental (provavelmente um agente infeccioso não identificado), cujos antígenos mimetizam os da desmogleína 1, e que a doença clínica evolui em pessoas que apresentam a resposta imune mais vigorosa contra esta molécula. Tanto o pênfigo idiopático quanto o induzido por drogas apresentam o mesmo padrão de antígeno leucocitário humano (HLA).

DESMOGLEÍNA

A integridade estrutural da epiderme depende do compartilhamento de desmossomos por queratinócitos vizinhos. As conexões desmossômicas são rompidas e reformadas conforme os queratinócitos migram da camada basal em direção à superfície da pele. A desmogleína é uma molécula de adesão que contribui para a força desta ponte desmossômica intercelular. Existem três isotipos de desmogleína, Dsg1, Dsg2 e Dsg3. Dsg2 é expressa em todos os tecidos que possuem desmossomos (Tabela 16-1); Dsg1 e Dsg3 são restritas a epitélios espinocelulares estratificados, onde a formação de bolhas é observada em pacientes acometidos pelo pênfigo.

AUTOANTICORPOS ANTI-DSG1 E DSG3. Autoanticorpos IgG circulantes são dirigidos contra desmogleínas normais localizadas no interior das estruturas desmossômicas existentes na superfície dos queratinócitos. Os autoanticorpos destroem a adesão entre as células epidérmicas, permitindo o acúmulo de fluidos nas fendas formadas, levando ao desenvolvimento de bolhas. No pênfigo vulgar (PV), a molécula-alvo dos autoanticorpos é o componente desmossômico transmembrânico desmogleína 3 (Dsg3) e, no pênfigo foliáceo (PF), a Dsg1.

Os pacientes acometidos pelo PV mucosa-dominante são negativos para anticorpos anti-Dsg1, mas positivos para anticorpos anti-Dsg3. Os pacientes com PV mucocutâneo apresentam anticorpos anti-Dsg3 e anti-Dsg1. Nos pacientes com PF, apenas anticorpos anti-Dsg1 são observados.

Pênfigo vulgar

O pênfigo vulgar é a forma mais comum de pênfigo. Dolorosas erosões orais geralmente precedem o aparecimento das bolhas cutâneas em semanas ou meses (Figs. 16-11 e 16-12). O acometimento de outras superfícies mucosas é observado em pacientes com a doença disseminada. À primeira consulta, o palato mole era acometido em 80% dos casos. Bolhas flácidas, não pruriginosas, de tamanho variando de um a vários centímetros, surgem gradualmente na pele normal ou eritematosa e podem ficar localizadas por um período de tempo considerável. Os sítios mais comumente acometidos são o couro cabeludo, a face, as axilas e a cavidade oral. As bolhas, invariavelmente, se tornam generalizadas se não tratadas (Fig. 16-13). As bolhas se rompem com facili-



Figura 16-11 O pênfigo vulgar se apresenta como lesões orais em mais de 50% dos pacientes. As lesões orais podem ser a única manifestação da doença ou preceder, em muitos meses, o surgimento de lesões cutâneas.



Figura 16-12 Bolhas intactas raramente são observadas na boca. Erosões dolorosas são achados característicos, e sua cicatrização é lenta. As erosões são observadas em todas as áreas da cavidade oral e podem acometer a laringe. A dor interfere na alimentação.

PÊNFIGO



Figura 16-13 Bolhas flácidas se rompem facilmente, uma vez que seu teto, composto somente por uma pequena porção do epitélio superior, é muito frágil. A cicatrização é acompanhada por hiperpigmentação amarronzada, mas não deixa marcas.



Figura 16-14 As bolhas frágeis se rompem facilmente, formando erosões dolorosas. A pressão digital separa a epiderme de aparência normal, produzindo uma erosão (sinal de Nikolsky). A pressão na borda da bolha a dissemina para a pele não acometida.



Figura 16-15 Pênfigo vegetante. Áreas desnudas intertriginosas cicatrizam com granulações verrucoides hipertróficas.

dade, porque o teto das vesículas, composto por uma fina porção da epiderme superior, é frágil (Fig. 16-14). A aplicação de pressão sobre pequenas bolhas intactas faz com que o fluido siga lateralmente, até áreas epidérmicas mediais alteradas pela ligação de IgG (sinal de Nikolsky).

Erosões expostas demoram semanas para cicatrizar, deixando uma área de hiperpigmentação amarronzada, mas não cicatriz. Bolhas, erosões e linhas eritematosas podem ser observadas na mucosa esofágica. Anteriormente, a morte ocorria em todos os casos, geralmente por infecção cutânea, mas agora apenas 10% dos casos vão a óbito, principalmente provocado por complicações da terapia com corticosteroides. A exposição à luz do sol é danosa.

O pênfigo vegetante é uma variante do pênfigo vulgar que apresenta grandes placas e pústulas verrucosas confluentes, localizadas em áreas de flexão das axilas e da virilha (Fig. 16-15).

Pênfigo foliáceo, pênfigo por IgA e pênfigo eritematoso

A idade do aparecimento é mais variável no pênfigo foliáceo e no pênfigo eritematoso do que no pênfigo vulgar, e não há prevalência racial. As lesões orais são raramente observadas. O pênfigo foliáceo se inicia, de forma gradual, na face (Figs. 16-16 e 16-17), em uma distribuição em "asa de borboleta", ou acomete, primeiro, o couro cabeludo, o tórax ou a porção superior das costas, em uma distribuição seborreica.

PÊNFIGO ERITEMATOSO

O pênfigo eritematoso, também denominado síndrome de Senear-Usher, pode ser, na realidade, uma combinação do pênfigo foliáceo localizado e do lúpus eritematoso sistêmico, já que muitos dos pacientes acometidos apresentam anticorpos antinucleares. Caso a erupção se torne mais difusa ou generalizada, o termo pênfigo foliáceo é usado. A doença pode progredir por muitos anos e ser fatal se não tratada.



Figura 16-16 Pênfigo foliáceo. Exsudação e crostas, com ocasionais vesículas, são observadas na face, distribuídas em formato de asa de borboleta.



Figura 16-17 Pênfigo foliáceo. Erosões descamativas e crostosas surgem sobre uma base eritematosa. Podem ser confinadas a áreas seborreicas na face e no tronco. As membranas mucosas geralmente não são acometidas.

PÊNFIGO FOLIÁCEO

O pênfigo foliáceo (pênfigo superficial) se apresenta como erosões rasas recorrentes, eritema, descamação e crostificação. Algumas bolhas flácidas podem ser observadas, mas são superficiais, muito frágeis e se rompem com facilidade. Há extravasamento de fluido e dessecação, formando áreas localizadas ou amplas de crostificação (Figs. 16-18 e 16-19). Bolhas intactas, de paredes finas, são ocasionalmente observadas nas proximidades das bordas das erosões. O sítio de formação de bolhas, no plano horizontal do estrato córneo, pode ser demonstrado em amostras de biopsia de pele, após o deslocamento da porção superior da epiderme pela pressão digital lateral (sinal de Nikolsky). O pênfigo por IgA apresenta características clínicas e histológicas similares à dermatose pustular subcorneana e ao pênfigo foliáceo. Os anticorpos IgA se ligam à epiderme das células epidérmicas, e 50% dos pacientes acometidos apresentam IgA antissuperfície celular.

As lesões cutâneas do pênfigo foliáceo são, de modo geral, bem demarcadas, e não se estendem em grandes áreas erodidas, como as do pênfigo vulgar. O acometimento de membranas mucosas é incomum. O pênfigo foliáceo pode permanecer localizado por anos e apresenta prognóstico melhor do que o pênfigo vulgar.

FOGO SELVAGEM

O fogo selvagem é uma forma endêmica de pênfigo foliáceo encontrado em certas áreas rurais da América do Sul, incluindo o Brasil, a Colômbia, a Bolívia, o Peru e a Venezuela, sendo também observado na Tunísia. Ocorre em áreas de floresta, mas desaparece quando estas são desmatadas. Desencadeantes ambientais, como um agente infeccioso, foram propostos como indutores do fogo selvagem. Esta doença acomete crianças e adultos jovens, podendo afetar vários membros da família. Esta variante endêmica é clinicamente indistinguível do pênfigo foliáceo não endêmico.

Diagnóstico do pênfigo

BIOPSIA DE PELE PARA MICROSCOPIA DE LUZ. Estudos histológicos podem fornecer achados essenciais em casos negativos com imunofluorescência direta. Uma vesícula pequena e recente, ou a pela adjacente a uma bolha, biopsiada por *punch* de 3 a 4 mm, mostra uma bolha epidérmica e acantólise (separação das células da epiderme nas proximidades da bolha, seguindo a dissolução do cimento intercelular). As células basais da epiderme se soltam umas das outras, mas continuam aderidas à membrana basal. Há um infiltrado brando a moderado de eosinófilos (Figs. 16-20 e 16-21).



Figura 16-18 Pênfigo foliáceo. Distribuição simétrica de lesões eritematosas, erodidas e crostosas. Ocasionalmente, vesículas são observadas nas bordas da lesão.



Figura 16-19 Pênfigo foliáceo. O teto da vesícula é tão delgado que se rompe, deixando erosões com áreas de crostificação.

IMUNOFLUORESCÊNCIA DIRETA DE PELE E MEMBRANAS MUCOSAS. Duas biopsias são recomendadas. Uma amostra deve ser retirada da borda de uma lesão fresca e a segunda, de uma área normal adjacente. As duas biopsias são especialmente úteis na avaliação de lesões orais, já que os sítios lesionais são geralmente desnudos. As biopsias de mucosa devem ser retiradas a 0,5 cm de uma lesão, já que sítios mais próximos podem ser negativos. Biopsias perilesionais de pele e membranas mucosas geralmente revelam a presença de IgG, grande concentração de IgG4 e, com frequência, C3 nas áreas intercelulares em pacientes acometidos por todas as variantes clínicas de pênfigo.

IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA. Os anticorpos IgG dirigidos contra a superfície celular dos queratinócitos podem ser demonstrados pela imunofluorescência indireta e são encontrados em aproximadamente 75% dos pacientes acometidos pela doença ativa. O sangue deve ser retirado em um tubo de tampa vermelha. Uma combinação de imunofluorescência indireta em dois substratos (esôfago de macaco e de cobaia) e ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA) para detecção de Dsg1 e Dsg3 produz maior sensibilidade e maior nível de confiança no diagnóstico do pênfigo. O ELISA para Dsg1 e Dsg3 permite a distinção entre o pênfigo vulgar e o pênfigo foliáceo. Em casos que apresentam lesões cutâneas e mucosas, são encontrados anticorpos anti-Dsg1 e anti-Dsg3 (Tabela 16-1).

Em alguns casos, o nível de anticorpos IgG circulantes no espaço intercelular reflete a atividade da doença, aumentando durante períodos mais ativos e diminuindo ou desaparecendo em fases de remissão. Em muitos pacientes, observa-se uma má correlação entre os títulos de anticorpos circulantes e a atividade da doença. O manejo do pênfigo, portanto, deve ser guiado pela atividade clínica da doença, e não pelo título de anticorpos. Em alguns casos, exames de sangue periódicos, para detecção de alterações nestes títulos, auxiliam a avaliação da progressão clínica. O soro deve ser testado a cada 2 a 3 semanas até a remissão e, daí por diante, a cada 1 a 6 meses.

Tratamento

CORTICOSTEROIDES E AGENTES IMUNOSSUPRESSORES. A administração sistêmica de corticosteroides ainda é o pilar da terapia. Esquemas com doses muito altas (mais de 120 mg/dia) não são mais eficazes do que a administração de dosagens mais baixas no que se refere à frequência de remissões ou à incidência de complicações.

A maioria dos pacientes com pênfigo vulgar apresenta a doença oral, em estágio inicial e relativamente estável. Estes pacientes podem ser controlados pela administração de prednisona, 40 mg em dias alternados, associada à azatioprina, 100 mg todos os dias, até a cicatrização completa de todas as lesões. Uma redução gradual mensal e depois bimestral, na dose de prednisona, foi seguida pela redução da administração de azatioprina, durante um período de 1 ano. *PMID: 17958846* O tempo necessário para epitelização das lesões variou de 4 a 7 meses.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS. Os pacientes com pênfigo vulgar brando ou pênfigo foliáceo respondem ao propionato de clobetasol, creme a 0,05%, aplicado nas mucosas orais, 2 vezes ao dia, por pelo menos 15 dias, seguidos pela interrupção gradual do tratamento.

ADJUVANTES. Dada a possível toxicidade dos corticosteroides sistêmicos, outra droga pode ser administrada por períodos prolongados. A terapia adjuvante (sem corticosteroides) é iniciada antes ou depois o início da administração de corticosteroides. Embora não existam estudos controlados, a maioria dos especialistas acredita que os agentes imunossupressores dispensem o uso de corticosteroides. Estas drogas podem diminuir os efeitos colaterais da corticoidoterapia, por permitir o uso de dosagens mais baixas destes fármacos, aumentando as taxas de remissão. Outros discordam e acreditam que o melhor prognóstico do pênfigo, nos últimos anos, se deve ao uso de menores doses de corticosteroides e à melhora do tratamento das complicações provocadas por estas drogas. Os agentes mais comumente usados são a ciclofosfamida,

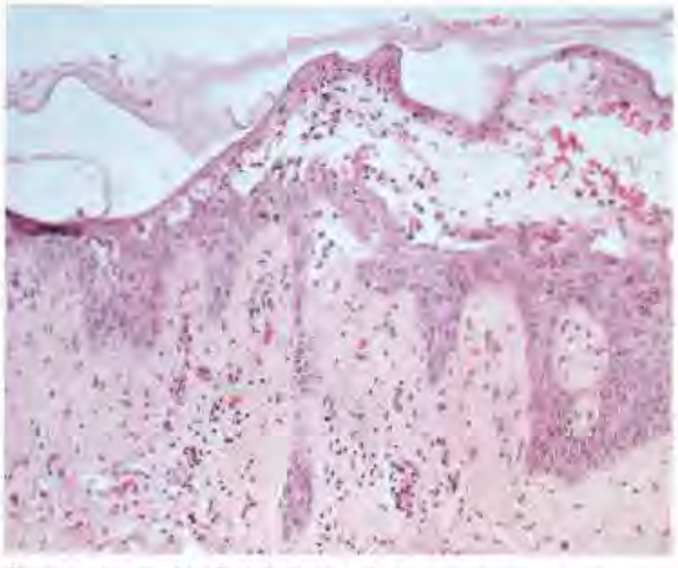


Figura 16-20 Pênfigo foliáceo. A separação intraepidérmica é observada na porção alta da epiderme.

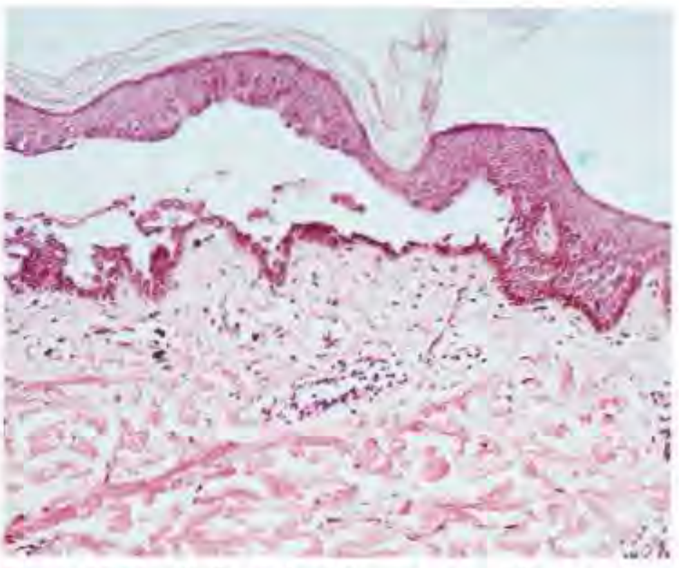


Figura 16-21 Pênfigo vulgar. A separação epidérmica ocorre na porção baixa do tecido.

a azatioprina e o micofenolato mofetil. O metotrexato é raramente usado, dada a alta incidência relatada de infecções graves. Um estudo mostrou que o micofenolato mofetil e a azatioprina têm eficácias iguais, diminuem a necessidade de uso de corticosteroides e apresentam perfis de segurança similares, como adjuvantes, durante o tratamento do pênfigo vulgar e do pênfigo foliáceo. *PMID: 17116835*

CICLOFOSFAMIDA. A dose inicial média é de 100 mg (1,1 a 2,5 mg/kg) por dia. A ciclofosfamida pode ser a droga mais eficaz, mas é tóxica. Entre seus efeitos colaterais, incluem-se supressão da medula óssea, cistite hemorrágica, fibrose vesical, alopecia reversível e maior risco de desenvolvimento de carcinoma e linfoma vesicais. A urinálise e o hemograma devem ser monitorados. A ingestão oral de fluidos deve ser encorajada, para diminuir o risco de desenvolvimento de fibrose vesical e cistite hemorrágica.

AZATIOPRINA. A dose inicial média é de 100 mg (1,1 a 2,5 mg/kg) por dia. A azatioprina provoca supressão da medula, hepatotoxicidade e aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas, mas não tanto quanto a ciclofosfamida. O hemograma e a função hepática devem ser monitorados. Informações detalhadas sobre a prescrição de azatioprina podem ser encontradas na p. 302.

MICOFENOLATO MOFETIL. A dose inicial média é de 1 g/dia. Os efeitos colaterais são distúrbios gastrointestinais (mais comuns), queixas geniturinárias, maior incidência de infecções virais ou bacterianas e sintomas neurológicos. Entre suas contraindicações relativas, incluem-se a lactação, a úlcera péptica, a doença hepática ou renal e a administração concomitante de azatioprina ou colestiramina. Informações detalhadas sobre a prescrição de azatioprina podem ser encontradas na p. 298.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA. Em pacientes que não respondem aos imunossupressores convencionais, a administração intravenosa de imunoglobulina (IVIG) parece ser um tratamento alternativo eficaz. Seu uso precoce pode ser benéfico em pacientes que apresentam complicações possivelmente fatais da imunossupressão. A IVIG é eficaz como monoterapia. Diversas administrações podem ser necessárias à obtenção da remissão durável. O tratamento não é previsivelmente eficaz em todos os pacientes. A cefaleia é o efeito adverso mais comumente observado. A incidência de outros efeitos adversos é baixa.

RITUXIMABE. É um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano que tem como alvo o antígeno CD20, encontrado em linfócitos B, levando à rápida depleção desta população celular. É indicado para pacientes com linfoma de células B não Hodgkin, de grau baixo ou folicular, recidivante ou refratário, positivo para CD20. Tem sido usado no tratamento do pênfigo vulgar refratário, do pênfigo foliáceo e do pênfigo paraneoplásico. A resposta pode ser lenta, e o tratamento prolongado pode ser necessário ao controle da doença. Um programa terapêutico clássico é a administração de rituximabe, em dose de 375 mg/m^2, 1 vez por semana, por 4 semanas, por via intravenosa. *PMID: 17709662* A ocorrência de eventos adversos infecciosos é possível durante o uso deste agente biológico. A combinação de rituximabe e imunoglobulina intravenosa é eficaz em pacientes com pênfigo vulgar refratário. *PMID: 17065638*.

A administração de muitos outros agentes foi tentada, ou isoladamente ou como adjuvante. Entre eles, incluem-se o clorambucil, o micofenolato mofetil, a dapsona, o ouro, a transferência de plasma, a fotoforese extracorpórea e a tetraciclina, em dose de 2 g/dia.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As escolhas terapêuticas são determinadas pela idade do paciente, pelo grau de acometimento da doença, pela taxa de progressão da doença e pelo subtipo de pênfigo.

PREDNISONA. Pacientes idosos acometidos pela doença branda ou moderada podem ser tratados com prednisona, em dose de 40 mg/dia, associada à ciclofosfamida e à azatioprina. Os pacientes com a doença mais grave podem necessitar de 60 a 80 mg/dia de prednisona. A dosagem de prednisona é reduzida a um nível que controle, em grande parte, a atividade da doença. São feitas tentativas de administração em dias alternados, para minimizar os efeitos colaterais.

Um método de redução gradual é a diminuição da dose de prednisona em 10 mg por semana, até que a dosagem diária chegue a 20 mg. A dose, então, é reduzida a cada semana alternada, até chegar a 20 mg, um dia sim, outro não. A partir daí, a redução da dose é mais lenta, até chegar a 5 mg, em dias alternados.

Durante a redução da dosagem de prednisona, a administração do agente imunossupressor é mantida em dose total. A velocidade da redução da dosagem de prednisona é determinada pelo nível de atividade da doença. Não é necessário ter a doença completamente suprimida antes de reduzir a dose de prednisona.

Os pacientes que não são submetidos à terapia com corticosteroides podem ser tratados com azatioprina, micofenolato mofetil ou ciclofosfamida, isoladamente. Os indivíduos que não respondem a agentes imunossupressores podem ser tratados com IVIG, rituximabe, plasmaférese ou fotoforese extracorpórea.

Muitos pacientes com pênfigo foliáceo podem ser tratados com potentes corticosteroides tópicos ou baixas doses de corticosteroides. A hidroxicloroquina, 200 mg, 2 vezes ao dia, foi relatada como um adjuvante eficaz em pacientes com pênfigo foliáceo persistente e disseminado. Isto era observado principalmente na presença de fotossensibilidade. A combinação de nicotinamida (1,5 g/dia) e tetraciclina (2 g/dia) ou minociclina (100 mg, 2 vezes ao dia) pode ser uma alternativa eficaz aos corticosteroides no pênfigo foliáceo e como adjuvante para redução da administração de corticosteroides, em vez de uma alternativa a estes últimos, no tratamento do pênfigo vulgar. A dapsona também pode ser eficaz.

A exposição à luz do sol é danosa. A proteção solar deve ser parte do tratamento.

PROGRESSÃO E REMISSÃO

É possível induzir remissões completas e duráveis na maioria dos pacientes com pênfigo, permitindo que a terapia sistêmica seja seguramente interrompida sem exacerbar a atividade da doença. A proporção dos pacientes em que isto pode ser conseguido aumenta com o tempo, e a terapia pode ser interrompida em aproximadamente 75% dos pacientes após 10 anos.

RISCO DE RECIDIVA

Existem três subtipos de pênfigo vulgar: mucoso, mucocutâneo e cutâneo. A taxa de mortalidade é mais alta no tipo mucocutâneo. As taxas de remissão variam de acordo com o subtipo. Pacientes acometidos pelos três subtipos de doença foram tratados com prednisolona, 2 mg/kg/dia, associada à azatioprina, 2 a 2,5 mg/kg/dia. As taxas de remissão parcial e completa, ao fim do primeiro e do segundo ano de terapia, e o número de recidivas foram comparados nos três grupos de pacientes: 71,1% apresentavam acometimento mucocutâneo, 18,8% apresentavam acometimento mucoso e 10,2% apresentavam apenas acometimento cutâneo. No grupo mucocutâneo, o tempo médio para obtenção de uma dosagem de prednisolona de 30 mg/dia foi significativamente maior. Nestes pacientes, a taxa de remissão foi significativamente menor (31,9%), quando comparada à observada em pacientes com a doença mucosa ou cutânea (48,6%) ao final do primeiro ano de tratamento. Após 2 anos, os pacientes com a forma mucocutânea da doença novamente apresentaram menor taxa de remissão (32,9% *versus* 44,5%). Nestes indivíduos, as recidivas foram mais frequentes. Os pacientes acometidos por erosões mucosas ou mucocutâneas apresentaram maior taxa de doença ativa após receberem o tratamento por 1 ano, comparados àqueles com a doença apenas cutânea (66,7% *versus* 45%).

CONCLUSÕES

No subtipo mucocutâneo, o controle clínico é conseguido mais tarde, e estes pacientes apresentam menor taxa de remissão ao final do primeiro e do segundo ano de tratamento. Estes indivíduos também são suscetíveis a recidivas. *PMID: 18194237*

No pênfigo vulgar, o risco de recidiva da doença, após a interrupção do tratamento, varia de acordo com o esquema terapêutico. Quatro esquemas foram comparados: (1) prednisona oral, em dose inicial de 100 mg (1,1 a 1,5 mg/kg/dia), como monoterapia; (2) prednisona combinada à azatioprina por via oral, em dose de 100 mg (1,1 a 1,5 mg/kg/dia); (3) prednisona combinada à ciclosporina A, em dose de 2,5 a 3,0 mg/kg/dia; ou (4) prednisona combinada à ciclofosfamida, em dose de 100 mg (1,1 a 1,5 mg/kg) por dia. O risco de recidiva foi de 44%. O tratamento com prednisona, combinada com ciclofosfamida oral, foi associado à menor taxa de recidiva e ao mais longo período livre de doença; 54% dos pacientes permaneceram livres da doença 5 anos após a interrupção do tratamento.

DETERMINAÇÃO DA REMISSÃO E QUANDO INTERROMPER TRATAMENTO. O tratamento é interrompido quando os pacientes estão clinicamente livres da doença e quando eles têm resultado negativo na imunofluorescência direta. Os estudos de anticorpos circulantes têm uma aproximada correlação com a atividade da doença, mas eles não estão bastante precisos para determinar quando interromper a terapia. A biopsia de pele para a imunofluorescência direta pode prever quando o paciente está em remissão e pode ser usada para prever a recidiva. Um resultado negativo da imunofluorescência direta sugere que é uma remissão imunológica, e 80% dos pacientes com estudo negativo de imunofluorescência direta permanecem livres de doença pelos próximos 5 anos.

Pênfigo associado a outras doenças

A miastenia grave e o timoma foram relatados, em muitas ocasiões, em associação do pênfigo (geralmente, eritematoso ou vulgar). A progressão clínica é variável, mas a miastenia grave se desenvolve na maioria dos pacientes, seguida pela detecção da doença tímica e, finalmente, pelo aparecimento do pênfigo. Neoplasias malignas, geralmente do sistema linfoide ou reticuloendotelial, são observadas com maior frequência em pacientes com pênfigo do que em indivíduos normais. O pênfigo paraneoplásico é descrito nas seções seguintes.

PÊNFIGO INDUZIDO POR DROGAS *VERSUS* PÊNFIGO DESENCADEADO POR DROGAS

As drogas implicadas no desenvolvimento do pênfigo podem ser divididas em dois grupos, de acordo com sua estrutura química: as que contêm radical sulfidrila (tióis ou drogas SH) e as que não apresentam este radical. A penicilamina (um tiol) foi a primeira droga relatada como indutora de pênfigo (Fig. 16-22). O pênfigo foliáceo foi reportado em aproximadamente 5% dos pacientes tratados com 500 a 2.000 mg de D-penicilamina ou captopril por 2 meses a 4 anos. A maioria dos casos era branda. Os pacientes com pênfigo induzido pelas drogas SH penicilamina e captopril apresentaram recuperação espontânea em 39,4% e 52,6% dos casos, respectivamente, após a interrupção do tratamento.

No pênfigo induzido por outras drogas, a recuperação é espontânea em apenas 15% dos casos. Isto sugere que a penicilamina (uma droga SH) induz pênfigo, enquanto as demais apenas desencadeiam a doença em pacientes predispostos.

A erupção similar ao pênfigo nem sempre é limitada, e a mortalidade é próxima a 10%.



Figura 16-22 Pênfigo induzido por drogas (penicilamina). A erupção pode não se desenvolver até meses após o início da terapia. As lesões produzidas por drogas que apresentam grupos tióis (radicais sulfidrilas) geralmente se apresentam como pênfigo foliáceo, com descamação e crostificação concentradas no tronco. Lesões orais não são observadas. Drogas que não possuem grupos tióis provocam lesões em padrão similar ao pênfigo vulgar, com bolhas flácidas e erosões orais.

A resposta de autoanticorpos é similar tanto na doença espontânea quanto na relacionada à administração de drogas. Sugere-se, portanto, a existência de um mecanismo molecular similar em ambos os tipos de pênfigo.

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO (PÊNFIGO ASSOCIADO A NEOPLASIAS)

O pênfigo paraneoplásico é uma doença autoimune que acompanha uma neoplasia franca ou oculta e provoca bolhas. Apresenta características clínicas e histológicas da síndrome de Stevens-Johnson e do pênfigo vulgar. Observam-se ulcerações mucosas dolorosas, reações conjuntivais e lesões cutâneas polimórficas no tronco e nos membros, que geralmente progridem para bolhas (Fig. 16-23, *A-C* e Quadro 16-1). Anticorpos contra proteínas epiteliais são encontrados nos desmossomos e nos hemidesmossomos da epiderme e do epitélio respiratório. O prognóstico é mau, exceto em pacientes submetidos à ressecção total da neoplasia. A insuficiência respiratória progressiva, com características clínicas de bronquiolite, é, frequentemente, a causa de morte.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO

ESTUDOS HISTOLÓGICOS. Os achados histológicos mostram características de pênfigo e de eritema multiforme. Observam-se fendas intraepiteliais com acantólise epidérmica. Além disso, são encontrados queratinócitos disqueratóticos, alterações vacuolares da epiderme basilar e exocitose epidérmica das células inflamatórias.

IMUNOFLUORESCÊNCIA DIRETA. O teste de membranas mucosas e de biopsias de pele mostra depósitos de IgG e C3 na superfície celular, associados a depósitos granulares de C3 na membrana basal.

IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA. A imunofluorescência indireta com substrato de bexiga de rato é usada na diferenciação do penfigoide paraneoplásico (PNP) do pênfigo clássico. Anticorpos circulantes de isotipo IgG antissuperfície celular e anticitoplasma são encontrados em padrão e intensidade únicos a estes pacientes.

O GRUPO DE DOENÇAS PENFIGOIDES

O penfigoide bolhoso, o herpes gestacional e o penfigoide cicatricial são doenças autoimunes bolhosas subepidérmicas, com IgG circulante e IgG e C3 ligados à zona da membrana basal.

Quadro 16-1 **Critérios para o Diagnóstico do Pênfigo Associado a Neoplasias**

- Acometimento mucoso grave e doloroso e erupções cutâneas polimórficas
- Acantólise intraepidérmica, necrose de queratinócitos e dermatite de interface vacuolar
- A imunofluorescência indireta do soro do paciente com epitélio de bexiga de rato mostra coloração intercelular
- Presença de neoplasia, principalmente tumores linfoproliferativos

PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO



Figura 16-23 Reações conjuntivais, ulcerações mucosas e lesões cutâneas polimorfas no corpo são características proeminentes. (Cortesia do Professor Xuejun Zhu, MD, Department of Dermatology, Peking University First Hospital.)

Penfigoide bolhoso

O penfigoide bolhoso (PB) é uma doença bolhosa subepidérmica autoimune rara, relativamente benigna, observada em indivíduos idosos. Como em pacientes acometidos por outras doenças autoimunes, os indivíduos com BP apresentam uma resposta imunológica a constituintes de tecidos normais. Não há prevalência racial ou sexual. O penfigoide é uma doença de idosos, com a maioria dos casos observada em indivíduos com mais de 60 anos, embora existam relatos de caso em crianças. Há muitos relatos sobre a coexistência do penfigoide bolhoso e outras enfermidades, mas esta associação é, provavelmente, uma coincidência. Existem poucas evidências acerca de uma associação entre o penfigoide bolhoso e neoplasias malignas internas. Drogas são frequentemente suspeitas de causar penfigoide; a interrupção do tratamento ou a troca do princípio ativo por outro, de administração oral, pode auxiliar o manejo do penfigoide.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. As bolhas orais são observadas em 24% dos pacientes. Caso presentes, são brandas e transitórias. O penfigoide se inicia com uma área localizada de eritema ou placas pruriginosas urticariantes, que gradualmente se tornam mais edematosas e extensas. Neste estágio anterior à formação de bolhas, um diagnóstico de urticária é frequentemente estabelecido. A quantidade de prurido varia, mas geralmente é moderada a grave. Um grupo de pacientes idosos apresentou prurido por um período médio de 10 meses antes que o diagnóstico fosse feito. Na maioria dos casos, as placas assumem uma coloração vermelho-escura ou cianótica em 1 a 3 semanas, lembrando o eritema multiforme, já que bolhas e vesículas surgem rapidamente na superfície.

A erupção é frequentemente generalizada (Fig. 16-24, *A-B*). Os sítios mais comumente acometidos são a porção inferior do abdome, a virilha e as superfícies flexoras de braços e pernas. As palmas das mãos e plantas dos pés são afetadas. O acometimento das membranas mucosas genitais é observado em 7% dos pacientes. Bolhas de 1 a 7 cm, isoladas ou agrupadas, tensas e com boa integridade estrutural, são observadas, diferentemente das bolhas extensas, flácidas e facilmente rompidas do pênfigo. A pressão firme da bolha não resulta em extensão para a pele normal, como verificado no pênfigo; assim, o sinal de Nikolsky é negativo. A maioria das bolhas se rompe em 1 semana, deixando uma base erodida que, diferentemente do observado no pênfigo, não se dissemina e cicatriza rapidamente.

Muitas variantes clínicas localizadas do penfigoide bolhoso foram relatadas (vesicular, vegetante, hiperqueratótica, eritrodérmica), apresentando as mesmas características histológicas e imunológicas do penfigoide bolhoso generalizado. O penfigoide bolhoso pode ser observado em sítios de trauma e com pouca disseminação da doença para outras áreas. O diagnóstico é confirmado por estudos histológicos e imunofluorescência direta e/ou indireta. Ver, na seção a seguir, sobre o penfigoide bolhoso localizado. A exposição à luz ultravioleta e o ato de coçar podem induzir a formação de bolhas, devendo ser evitados. Deve-se considerar a interrupção ou troca de medicamentos orais suspeitos de provocar o penfigoide.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. O diagnóstico diferencial inclui a epidermólise bolhosa adquirida, a dermatite herpetiforme, o pênfigo, o lúpus eritematoso sistêmico bolhoso e as erupções bolhosas provocadas por drogas.

PENFIGOIDE BOLHOSO



Erupção generalizada, com bolhas tensas surgindo de uma base anular edematosa e eritematosa.



As lesões de urticária podem aparecer semanas a meses antes do surgimento das bolhas. As bolhas são observadas na pele de aparência normal ou eritematosa. A cicatrização não é acompanhada pela formação de marcas ou milia.

Figura 16-24

PROGRESSÃO E PROGNÓSTICO. A progressão é variável. O penfigoide não tratado pode permanecer localizado e se resolver espontaneamente ou se tornar generalizado. O PB generalizado possui mau prognóstico, principalmente em pacientes idosos e naqueles em mau estado geral. O prognóstico foi documentado em 82 pacientes acometidos pelo penfigoide bolhoso tratados com diversos medicamentos. Em 1 ano, a mortalidade foi de 19%; acredita-se que o tratamento contribuiu em sete óbitos. A duração variou de 9 semanas a 17 anos. A taxa de remissão foi de 30% em 2 anos e de 50% em 3 anos. Recidivas tardias foram observadas após intervalos livres de doença de mais de 5 anos. Durante esta doença, os pacientes não apresentaram febre, permaneceram relativamente confortáveis e foram atendidos em ambulatório. Nenhum fator clínico, imunológico ou imunogenético prediz a duração da doença.

Dos demais fatores relacionados à atividade do penfigoide bolhoso (duração, prurido, número e extensão das bolhas, eosinofilia e título sérico de anticorpos), apenas o penfigoide bolhoso predizia a morte, em comparação às formas localizadas. A presença de autoanticorpos circulantes contra o autoantígeno BP180, mas não contra BP230, é significativamente mais frequente (60% *versus* 25%) em pacientes acometidos pelo PB que faleceram durante o primeiro ano de tratamento. Pacientes idosos, que requereram maiores doses de corticosteroides orais após a alta hospitalar e que apresentavam menores níveis séricos de albumina, eram mais suscetíveis ao óbito durante o primeiro ano após a hospitalização.

LABORATÓRIO. A eosinofilia no sangue periférico é observada em 50% dos pacientes, e níveis elevados de IgE sérica, em 85%. A remissão do PB é paralela à diminuição das concentrações séricas de IgE e de diferentes subclasses de IgG contra BP180.

Biopsia de pele para microscopia de luz. Existem duas características importantes a serem demonstradas em amostras de biopsia das doenças bolhosas: o nível de formação da fenda (*i.e.*, intraepidérmico ou subepidérmico) e a presença ou ausência de um infiltrado inflamatório, bem como o tipo de célula presente (p. ex., eosinófilos ou neutrófilos). No penfigoide, as bolhas podem surgir na pele inflamada (rica em infiltrado) ou não inflamada (pobre em infiltrado); a maior quantidade de informações é obtida de bolhas recentes sobre a pele inflamada. Histologicamente, são observadas bolhas subepidérmicas, com eosinófilos na derme e cavidades bolhosas (Fig. 16-25).

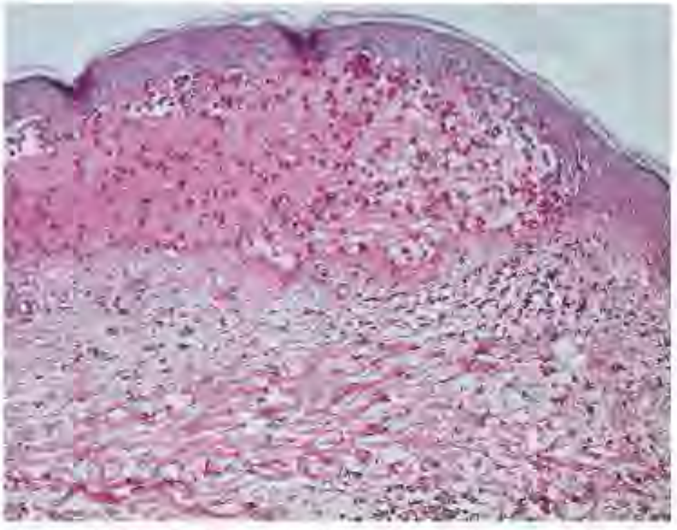


Figura 16-25 Penfigoide bolhoso. Uma bolha subepidérmica contém inúmeros eosinófilos.

Imunofluorescência direta da pele. Outra amostra de biopsia, obtida por *punch*, de 3 a 4 mm, é submetida em meio de transporte especial. Na imunofluorescência direta (IFD), os melhores resultados diagnósticos são conseguidos com amostras de biopsia de pele inflamada, próxima a uma bolha. Os resultados da IFD são positivos em uma alta porcentagem de pacientes, mesmo após a instituição do tratamento. Em biopsias de mucosa oral, o rendimento é de 62%.

A IFD mostra IgG e/ou C3 e, ocasionalmente, IgA, IgM e fibrina em uma banda linear, na ZMB. Achados similares podem ser observados na epidermólise bolhosa adquirida, no penfigoide cicatricial, no herpes gestacional e na erupção bolhosa do lúpus eritematoso sistêmico. A imunofluorescência indireta, portanto, deve ser realizada, para completar a avaliação. O penfigoide bolhoso e a epidermólise bolhosa adquirida (EBA) são caracterizados por depósitos lineares de IgG ao longo da ZMB. Os pacientes acometidos pela EBA tendem a apresentar mais coloração de IgG sem deposição concomitante de C3 do que os pacientes com penfigoide bolhoso. As amostras de biopsia tratadas com cloreto de sódio se separam na lâmina lúcida. Na EBA, a IgG aparece no lado dérmico das amostras separadas, e, no penfigoide bolhoso, predominante ou exclusivamente no lado epidérmico. Os estudos de IFD são relacionados à resposta ao tratamento. Com a redução da intensidade da doença, os depósitos de C3 desaparecem. A pele normal do antebraço pode ser usada nestes ensaios.

Imunofluorescência indireta. A maioria dos casos de PB pode ser diagnosticada por meio de estudos sorológicos. Por intermédio da imunofluorescência indireta, usando pele humana separada com NaCl, 87% dos casos revelam a presença de anticorpos IgG séricos circulantes.

Estes anticorpos detectam os antígenos maior, de 230 quilodáltons (230 kDa), e menor (de 160 a 180 kDa) do penfigoide bolhoso, sintetizados por queratinócitos. Alguns soros de pacientes com PB detectam apenas BP180 ou BP230, ou mesmo nenhuma das duas moléculas. Seu título não é correlacionado à atividade da doença, como observado no pênfigo. Em soros analisados quanto à reatividade a BP180, os autoanticorpos são detectados em 90% dos casos, seja por análise de *immunoblot* ou ELISA. Diferentemente da reatividade da imunofluorescência indireta, que reflete a presença de BP180 e BP230, os níveis séricos de autoanticorpos contra BP180 são correlacionados à atividade da doença no PB. Assim, a determinação da reatividade a BP180 pode auxiliar o manejo da doença.

Aproximadamente 10% a 15% dos pacientes podem não apresentar autoanticorpos circulantes detectáveis, usando a pele separada com cloreto de sódio, em estudos de imunofluorescência indireta; estes indivíduos devem ser submetidos à imunofluorescência direta, com pele separada com cloreto de sódio.

TRATAMENTO. O grau de acometimento e a taxa de progressão da doença determinam o tratamento.

O prurido é controlado com hidroxizine (Atarax®), 10 a 50 mg a cada 4 horas, conforme necessário. Corticosteroides sistêmicos, combinados a agentes imunossupressores, como azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato ou clorambucil, são o pilar da terapia. Em alguns pacientes, antibióticos, dapsona e corticosteroides tópicos podem ser uma alternativa segura e eficaz. Para mais informações, ver a seção acerca do tratamento do penfigoide cicatricial.

Corticosteroides tópicos. Um estudo mostrou que a terapia tópica com corticosteroides é eficaz no penfigoide bolhoso limitado, moderado e grave, sendo superior ao tratamento sistêmico na doença extensa. Os pacientes foram tratados com creme de propionato de clobetasol (40 g por dia) ou prednisona oral (0,5 mg/kg de peso corpóreo por dia naqueles com a doença moderada e 1 mg/kg por dia naqueles com a doença extensa). Em todo o grupo submetido ao tratamento tópico, a enfermidade foi controlada em 3 semanas. Complicações graves foram observadas em 29% dos pacientes que receberam o tratamento tópico e em 54% dos submetidos à terapia sistêmica. *PMID: 11821508*

Antibióticos. Estudos relataram uma excelente resposta clínica quando o penfigoide bolhoso ou generalizado foi tratado com tetraciclina, minociclina ou eritrimicina, associadas ou não à niacinamida. Os esquemas recomendados são tetraciclina ou eritromicina, 1,0 a 2,5 g/dia, ou minociclina, 200 mg/dia, e niacinamida, 1,5 a 2,5 g/dia. Os pacientes com penfigoide bolhoso generalizado foram tratados com tetraciclina (2 g por dia), sem niacinamida. A formação de bolhas foi significativamente reduzida em 1 semana e interrompida em 1 a 3 semanas. A dose de 2 g foi mantida por 1 a 2 meses, diminuída em 500 mg por mês e, então, descontinuada. Estas drogas podem suprimir a resposta inflamatória na ZMB, inibir a quimiotaxia de neutrófilos e aumentar a coesão da junção dermoepidérmica. O efeito pode ser aumentado pela sinergia com a niacinamida.

Sulfonas. A eficácia da dapsona é limitada. Pacientes que apresentam infiltrado predominantemente neutrofílico podem ser bons candidatos ao tratamento com esta droga. A resposta é observada em 2 semanas; a dose de dapsona é, geralmente, de 100 mg/dia. A dosagem é regulada de acordo com a resposta do paciente. A terapia com dapsona é descrita, em detalhes, na seção sobre Dermatite Herpetiforme e Dermatose Bolhosa por IgA Linear, no início deste capítulo.

Prednisona e drogas imunossupressoras (terapia adjuvante). No passado, o pilar da terapia era a administração de corticosteroides sistêmicos. Pacientes que não respondem a tentativas de controle da doença empregando corticosteroides tópicos, antibióticos e dapsona e requerem supressão podem ser submetidos ao tratamento com prednisona ou prednisolona. A maioria das autoridades recomenda uma dose inicial de 0,75 a 1 mg/kg por dia, dividida em duas tomadas diárias. Em grande parte dos pacientes, a doença é controlada em 28 dias. Com o controle da doença proporcionado pela prednisona, a dosagem da droga é gradualmente reduzida, até a administração em dias alternados, e, então, o tratamento é interrompido. O tempo requerido para resolução da doença por meio da administração de prednisona depende do número de bolhas observado no dia 1. A adição de dapsona ao esquema existente, empregando corticosteroides, pode auxiliar a obtenção da remissão clínica, permitindo a redução da dose de prednisona e facilitando a interrupção de sua administração.

Ensaios não controlados relataram o uso de terapias adjuvantes com efeitos de dispensar a administração de corticosteroides. Entre estas, incluíam-se o metotrexato, o micofenolato mofetil, a azatioprina, a ciclofosfamida e o clorambucil.

A administração da terapia imunossupressora adjuvante com azatioprina deve ser aventada caso o tratamento com dapsona ou prednisona não tenha sucesso. Azatioprina é continuada por outros 3 a 6 meses e interrompida quando a doença melhora. A ciclofosfamida também é usada para reduzir a necessidade de administração de corticosteroides. É mais tóxica do que a azatioprina, sendo reservada a pacientes idosos, que apresentam a doença extensa e não são capazes de tolerar esta última droga.

Metotrexato. A administração oral de pulsos de metotrexato, em baixas doses, pode ser uma alternativa eficaz em pacientes com penfigoide bolhoso generalizado. O tratamento é iniciado com metotrexato, em dose de 10 mg por semana, por via oral. O tratamento com metotrexato é modificado de acordo com a resposta: (1) se o número de bolhas aumenta, a dose é elevada em 2,5 mg/semana; (2) na presença de prurido grave, um corticosteroide tópico potente (clobetasol a 0,5%) é adicionado, a um máximo de 20 g/dia; e (3) se a resposta positiva parece ser permanente, a dose é reduzida em 2,5 mg/semana a cada 2 meses e, então, a administração da droga é interrompida. *PMID: 14623719*

Micofenolato mofetil. Um estudo mostrou que o micofenolato mofetil e a azatioprina apresentam eficácia similar no tratamento do penfigoide bolhoso; doses cumulativas similares de corticosteroides foram administradas em ambos os braços terapêuticos, para controlar a doença. O micofenolato mofetil apresentou perfil de toxicidade hepática significativamente menor do que a azatioprina (p. 298). *PMID: 18087004*

Azatioprina. A administração de azatioprina, como agente de uso único, pode ser aventada em pacientes idosos, acometidos pela doença mais significativa, que não respondem à dapsona ou aos antibióticos e que não toleram a prednisona. Pacientes jovens geralmente não são submetidos ao tratamento com azatioprina, dado o maior risco de desenvolvimento de neoplasias malignas. Os pacientes respondem em 3 a 6 meses de tratamento. A terapia pode, então, ser interrompida e reiniciada caso haja exacerbação (p. 302).

O risco de mielossupressão induzida pela azatioprina pode ser previsto por meio da detecção de pacientes com atividade intermediária ou baixa de tiopurina metiltransferase (TPMT).

Os níveis de TPMT são avaliados, garantindo que os pacientes recebam doses adequadas de azatioprina.

OUTROS TRATAMENTOS. Ciclosporina, plasmaférese e imunoglobulinas intravenosas (IVIG) foram usadas em pacientes com a doença grave e progressiva. Há relatos de que a IVIG apresenta a menor taxa de eficácia.

Penfigoide localizado

O penfigoide cicatricial (superfícies mucosas), o penfigoide vulvar localizado da infância, o penfigoide pré-tibial (lesões bolhosas que não cicatrizam, encontradas, predominantemente, nos membros inferiores de mulheres), o penfigoide localizado crônico de Brunsting-Perry (grupos de bolhas na cabeça e no pescoço, que formam cicatrizes atróficas), o penfigoide desidrosiforme (lesões vesiculobolhosas hemorrágicas, nas palmas das mãos e plantas dos pés) e o penfigoide vegetante (placas erosivas e vegetantes) são variantes do penfigoide localizado. Os pacientes acometidos por estas doenças apresentam os mesmos autoanticorpos IgG circulantes que os indivíduos com penfigoide bolhoso generalizado. A imunofluorescência direta é, portanto, um teste diagnóstico menos importante no penfigoide bolhoso localizado; a intensidade da reação é, *grosso modo*, correlacionada à extensão da doença.

PENFIGOIDE EM MEMBRANAS MUCOSAS. O penfigoide cicatricial, ou penfigoide em membranas mucosas (PMM), apresenta bolhas subepidérmicas e escoriações, sendo uma doença rara e crônica. É caracterizado pela produção de autoanticorpos contra antígenos da ZMB (proteínas da lâmina lúcida, envolvidas na adesão dos queratinócitos humanos à matriz extracelular). O PMM afeta indivíduos com mais de 40 anos de idade e apresenta predileção por mulheres, tendo uma relação 2:1. Qualquer membrana mucosa pode ser acometida, mas os sítios mais comumente afetados são, em ordem decrescente de frequência, a mucosa oral (85%), a conjuntiva (64%), a pele (24%), a faringe (19%), a genitália externa (17%), a mucosa nasal (15%), a laringe (8%), o ânus (4%) e o esôfago (4%). Diferentemente do penfigoide bolhoso, são observadas poucas remissões.

Doença oral. A boca é acometida em 85% dos casos. A gengivite descamativa é a manifestação mais frequente. A gengiva fica avermelhada e apresenta acometimento difuso ou irregular (Fig. 16-26). Lesões vesiculobolhosas orais se formam e, então, se rompem, deixando erosões limpas, não inflamadas, relativamente indolores e que não interferem na alimentação. A borda em vermelhão dos lábios é poupada, diferentemente do observado no pênfigo. A rouquidão é um sinal de acometimento da laringe (8% dos casos). Um subgrupo de pacientes apresenta apenas a doença oral, que tem curso relativamente benigno quando comparada à enfermidade observada em indivíduos que também apresentam acometimento de outras mucosas e da pele.

Doença ocular. O olho é acometido em 65% dos casos. A conjuntivite unilateral é, geralmente, a apresentação inicial; no decorrer de 2 anos, a doença tende a ser bilateral. A fibrose abaixo do epitélio conjuntivo é o processo destrutivo primário. O encolhimento gradual da conjuntiva leva à obliteração do saco conjuntival (Fig. 16-27). A produção reduzida de lágrimas, acompanhada por neovascularização da córnea, leva à opacificação e à perfuração desta estrutura. As aderências conjuntivais fibrosas se tornam mais numerosas; a doença leva à cegueira em aproximadamente 20% dos casos. Períodos prolongados de remissão, após a interrupção do tratamento, são observados em 33% dos pacientes. O acompanhamento deve ser continuado por toda a vida do paciente, já que recidivas ocorrem em 22% dos indivíduos em remissão que não são mais submetidos ao tratamento.

Outras membranas mucosas. O acometimento nasofaríngeo pode provocar ulcerações no septo, estenose e obstrução, requerendo a realização de traqueostomia. A doença esofágica pode se manifestar com ulcerações, disfagia, odinofagia, estrituras e estenoses. Estenoses uretrais, do orifício vaginal e retais foram resultantes da inflamação crônica e da escoriação atribuídas ao PMM.

Doença cutânea. Aproximadamente 25% dos pacientes desenvolvem lesões cutâneas, compostas por vesículas ou bolhas tensas e dispersas, que surgem de uma base eritematosa, geralmente na face, no pescoço e no couro cabeludo (Fig. 16-28). As vesículas se rompem e deixam uma erosão, que acaba por cicatri-



Figura 16-26 Penfigoide cicatricial. Erosões recorrentes e dolorosas são observadas na boca. A cicatrização pode levar à estenose esofágica.



Figura 16-27 Penfigoide cicatricial. Os pacientes com acometimento ocular apresentam dor, conjuntivite e erosões conjuntivais, que levam ao desenvolvimento de entrópio e diversas outras alterações oculares, incluindo opacificação e cegueira.

zar, deixando ou não áreas atróficas. Adesões fibrosas e atrofia podem ser observadas no pênis, na vulva, na vagina (17% dos casos) e no ânus. Caso haja acometimento da cabeça e do pescoço, mas não de membranas mucosas, a doença é conhecida como penfigoide cicatricial de Brunsting-Perry.

DIAGNÓSTICO

A biopsia mostra uma bolha subepidérmica, com pouca inflamação. A imunofluorescência direta de amostras de biopsia de membranas mucosas normais, lesionais e perilesionais mostra deposição linear de complemento e IgG e, menos comumente, IgA. Em técnicas de rotina, anticorpos circulantes de isótipos IgG e IgA são encontrados em 10% dos casos, e quando o substrato de pele separada com cloreto de sódio é empregado, em mais de 82%. Na maioria dos casos, os autoanticorpos se ligam ao teto epidérmico.

TRATAMENTO

Os pacientes com PMM são tratados como os indivíduos acometidos pelo penfigoide bolhoso (ver a seção Tratamento, em Penfigoide Bolhoso). O tratamento é guiado pela extensão da doença e o sítio acometido. O acometimento ocular, laríngeo, esofágico e genital é tratado de modo agressivo.

PLANO TERAPÊUTICO. O tratamento da doença localizada é realizado com corticosteroides tópicos e, em caso de insucesso, pela administração intralesional destas drogas. A administração de dapsona deve ser iniciada caso a terapia tópica seja ineficaz. Os pacientes que não respondem à dapsona após 12 semanas são submetidos ao tratamento com prednisona, associada ou não à dapsona. Primeiro, a administração de ciclofosfamida é tentada; a azatioprina é a escolha alternativa. A resposta é lenta. Lesões cutâneas e orais respondem de forma mais rápida e mais previsível do que as lesões oculares. A maioria dos pacientes requer supressão prolongada. Ao atingir a remissão, a administração das drogas deve ser gradualmente reduzida e, por fim, interrompida.



Figura 16-28 Penfigoide cicatricial. Bolhas ou erosões aparecem na pele normal ou em placas eritematosas. Entre os sítios comumente acometidos, incluem-se a cabeça e o pescoço. As lesões cicatrizam sem deixar marcas ou milia.

TERAPIA TÓPICA

Cavidade oral. O tecido morto da mucosa oral deve ser desbridado. Peróxido de hidrogênio, elixir de dexametasona e elixir de difenidramina são diluídos em água de torneira, em concentração de 1:4 ou 1:6, conforme tolerado. Estas soluções não devem ser deglutidas. Antes das refeições, os pacientes devem enxaguar a boca com peróxido de hidrogênio e difenidramina (que reduzem a dor e não suprimem completamente o paladar, como a lidocaína viscosa). Após as refeições, os pacientes devem enxaguar a boca com peróxido de hidrogênio, para remoção de *debris* e partículas de alimentos, e, então, com dexametasona, por seu efeito anti-inflamatório. Entre as refeições e antes de dormir, deve ser feito o enxágue com peróxido de hidrogênio e, então, dexametasona. Este esquema é trabalhoso, mas eficaz. O tratamento das lesões orais deve ser feito com gel de fluocinonida, que é mais aderente e tem maior aquiescência por parte dos pacientes do que o acetonido de triancinolona em Orabase®. O alimento pode ser transformado em purê, em liquidificador, caso a alimentação seja dolorosa.

Olhos. Devem ser lubrificados frequentemente, com lágrimas artificiais e pomadas. A infecção das pálpebras é tratada com antibióticos tópicos ou sistêmicos. Corticosteroides tópicos não são eficazes.

Terapia intralesional. Lesões da pele, da cavidade oral, das narinas, da genitália e do ânus respondem à terapia intralesional. O acetonido de triancinolono deve ser utilizado (diluído a 5 a 10 mg/ml), com repetição a cada 2 a 4 semanas.

TERAPIA SISTÊMICA

Dapsona. É a droga de primeira escolha (75 a 200 mg/dia) controla a inflamação na maioria dos pacientes e leva à remissão nos demais.

Corticosteroides. A prednisona (0,75 a 1 mg/kg por dia) é usada. A dose inicial depende da gravidade da doença. A dosagem em duas tomadas diárias é usada durante o estágio agudo, e alterada para uma tomada diária, pela manhã, após a interrupção da formação de novas bolhas. A retirada da droga deve ser lenta e gradual, evitando a ocorrência de remissões.

Agentes imunossupressores (terapia adjuvante). Os agentes imunossupressores podem reduzir a necessidade de administração de corticosteroides. Sua administração é iniciada conjuntamente à de corticosteroides ou logo depois. A ciclofosfamida (1,5 a 2,5 mg/kg por dia) é superior à azatioprina, porém é mais tóxica. A azatioprina é a escolha alternativa. Uma resposta significativa requer de 8 a 12 semanas de tratamento.

Etanercepte. A superprodução crônica de fator de necrose tumoral-α (TNF-α) foi implicada na patogênese do PMM. Relatos de caso documentaram a eficácia do etanercepte em pacientes recalcitrantes à prednisona.

Antibióticos. Infecções das membranas mucosas e da pele são tratadas por meio da administração sistêmica de antibióticos (p. ex., doxiciclina, 200 mg/dia).

TERAPIA CIRÚRGICA. A cirurgia para resolução da cicatrização e prevenção de cegueira, estenose da via aérea superior ou estenose esofágica é realizada após a interrupção da atividade da doença.

PENFIGOIDE VULVAR LOCALIZADO

O penfigoide vulvar localizado da infância é uma variante morfológica do penfigoide bolhoso. As pacientes apresentam vesículas e úlceras vulvares recorrentes. A escoriação pode ou não ser observada. Como no penfigoide generalizado, a imunofluorescência direta mostra depósitos lineares de IgG e C3 na membrana basal; a imunofluorescência indireta é, em alguns casos, positiva. As lesões podem ser tratadas com corticosteroides tópicos dos grupos III a V. A administração oral de eritromicina pode ser eficaz, como relatado no penfigoide generalizado. Há relatos de que surtos periódicos ocorrem a cada 3 anos. Alguns casos foram erroneamente diagnosticados como abuso infantil.

Dermatose bolhosa crônica benigna da infância

A dermatose bolhosa crônica benigna da infância é uma doença bolhosa subepidérmica rara, não hereditária, com características clínicas similares às do pênfigo bolhoso e da dermatite herpetiforme, à exceção de o prurido ser apenas moderado. Bolhas subepidérmicas grandes e tensas são observadas em grupos, na face (principalmente ao redor da boca), na porção inferior do tronco, na parte interna das coxas e nos genitais. Um número significativo de pacientes apresenta depósitos lineares de IgA na ZMB, anticorpos IgA circulantes anti-ZMB e resultados normais à biopsia de jejuno. O prognóstico é bom: a doença acaba por se resolver, após remissões e exacerbações, sempre antes da puberdade. Os corticosteroides apenas são utilizados caso o tratamento com dapsona seja ineficaz.

Herpes gestacional

O herpes gestacional (HG) é uma doença bolhosa intensamente pruriginosa observada durante a gravidez, que ocorre em menos de 1 a cada 50.000 gestações. Há uma predisposição genética; 90% das pacientes expressam antígenos de classe II (HLA-DR3 e HLA-DR4) e um antígeno de classe III (C4). A HG parece ser mediada por uma IgG1 específica contra um componente de 180 kDa dos hemidesmossomos. A doença pode aparecer pela primeira vez durante qualquer gestação, mas, a seguir, tende a surgir mais cedo e com maior intensidade nas gestações seguintes. A doença geralmente aparece no segundo ou terceiro trimestre, mas pode ocorrer da segunda semana até o início do período pós-parto. Desaparece 1 a 2 meses após o parto e recidiva nas gestações seguintes. Em 10% dos casos, o neonato apresenta acometimento cutâneo. A HG está associada a um aumento da prematuridade.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A intensidade da doença é variável. A HG pode ser subclínica ou branda e não vesicular durante uma gestação, e explosiva e vesiculobolhosa em outra. Placas edematosas se agrupam no abdome e nos membros, coalescendo em bizarros anéis policíclicos, que recobrem grandes áreas da pele (Fig. 16-29). Como no penfigoide, depois de dias a semanas, as bolhas tensas evoluem para placas edematosas, rompem-se, deixando áreas desnudas, cicatrizam lentamente e não deixam marcas; observa-se, porém, hiperpigmentação pós-inflamatória. A resolução espontânea pode ser observada durante o período final da gestação, mas exacerbações são verificadas durante o parto em 75% a 80% dos casos. Recidivas brandas podem ser observadas durante a menstruação e o uso de contraceptivos orais. O acometimento de membranas mucosas é raro.

DIAGNÓSTICO. Amostras de biopsia, obtidas da pele inflamada adjacente a uma bolha, exibem características histológicas similares às do penfigoide. Na imunofluorescência direta, um depósito de C3, em formato de banda, na maioria dos casos, e de IgG, em 10% das amostras, podem ser observados na ZMB. Anticorpos contra o antígeno de penfigoide bolhoso de 180 kDa (BP180), do tipo colágeno 17, contido nos componentes dos hemidesmossomos, são observados.

Os anticorpos do herpes gestacional podem atravessar a placenta e ser responsáveis pelas lesões cutâneas, similares às do penfigoide, presentes em alguns neonatos de mães acometidas. A eosinofilia periférica é a outra única anomalia laboratorial comum.

TRATAMENTO. Casos brandos de penfigoide gestacional podem responder ao tratamento tópico com corticosteroides, associado ou não à administração oral de anti-histamínicos. A maioria das pacientes requer a administração de prednisona (0,5 a 1,0 mg/kg por dia), em doses divididas. Não parece haver diferença na frequência de nascimentos vivos não complicados em pacientes com penfigoide gestacional tratadas com glicocorticoides sistêmicos em comparação àquelas submetidas à terapia tópica. Caso glicocorticoides sistêmicos sejam administrados durante a gestação, os neonatos são suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência adrenal reversível. Como no penfigoide, a dose é ajustada de acordo com a resposta clínica.



Figura 16-29 Herpes gestacional. As bolhas surgem em anéis policíclicos eritematosos e edematosos.

DOENÇA SEMELHANTE A PENFIGOIDE

Epidermólise bolhosa adquirida

A epidermólise bolhosa adquirida (EBA) é uma doença bolhosa subepidérmica mucocutânea rara e crônica, caracterizada pela fragilidade da pele e pelas bolhas espontâneas, induzidas por traumas, que cicatrizam deixando marcas e milia.

O quadro clínico e histológico pode mimetizar o penfigoide bolhoso ou cicatricial e o lúpus eritematoso sistêmico bolhoso. É caracterizada por progressão crônica, má resposta ao tratamento e ocasionais remissões. A EBA é observada em crianças e adultos. Existem duas apresentações clínicas distintas, que não são mutuamente exclusivas. O diagnóstico requer a realização de estudos de imunofluorescência do soro e de amostras de biopsia.

COLÁGENO DO TIPO VII. A EBA está associada à autoimunidade ao colágeno de tipo VII. O colágeno de tipo VII (a proteína componente das fibrilas de ancoragem, que fortifica a ligação entre a epiderme e a derme) é a molécula-alvo da EBA. Os autoanticorpos interferem na função do colágeno de tipo VII; acredita-se que estas imunoglobulinas desempenhem um papel importante na patogênese da formação de bolhas na sublâmina densa.

EPIDERMÓLISE BOLHOSA ADQUIRIDA CLÁSSICA. A forma clássica ou mecanobolhosa da EBA é caracterizada por fragilidade cutânea e bolhas e erosões induzidas por traumas, com acometimento brando de membranas mucosas e formação de cicatrizes extensas. É similar às formas hereditárias de epidermólise bolhosa. Na EBA clássica, observam-se bolhas tensas sobre uma base não inflamatória. Estas bolhas surgem em áreas sujeitas a traumas das palmas das mãos, plantas dos pés, cotovelos e joelhos. As lesões cicatrizam, deixando marcas e milia, lembrando a porfiria cutânea tardia (Fig. 16-30). Alguns destes pacientes podem apresentar alopecia cicatricial e distrofia ungueal.

A EBA pode afetar, extensamente (ou predominantemente), o epitélio mucoso, de maneira similar ao penfigoide cicatricial. O acometimento ocular é comum, mas a perda de visão, rara.

EPIDERMÓLISE BOLHOSA ADQUIRIDA SEMELHANTE AO PENFIGOIDE BOLHOSO. Aproximadamente 50% dos pacientes com EBA apresentam este tipo de quadro clínico no início da progressão da doença. Bolhas tensas, sobre uma base inflamatória, se distribuem pelo tronco e pelas superfícies de flexão. Observam-se prurido, fragilidade cutânea mínima e cicatrização, sem marcas ou formação de milia (Fig. 16-31).



Figura 16-30 Epidermólise bolhosa adquirida. Existem formas graves da doença. A forma brandamente inflamatória é a mais comum, e se apresenta como vesículas e bolhas nas superfícies extensoras das mãos, dos cotovelos e dos joelhos. Esta forma é similar à epidermólise bolhosa distrófica e cicatriza deixando marcas e formação de milia.



Figura 16-31 Epidermólise bolhosa adquirida similar ao penfigoide bolhoso. Nesta forma generalizada, são observadas bolhas, lembrando o penfigoide bolhoso. As lesões cicatrizam deixando poucas marcas, ou mesmo nenhuma.

DIAGNÓSTICO. Ensaios especiais de imunofluorescência são necessários à diferenciação da EBA do penfigoide bolhoso (Tabela 16-5). A imunofluorescência indireta da pele perilesional mostra depósitos lineares e homogêneos de IgG e C3 na ZMB; o mesmo quadro é observado no penfigoide bolhoso. Estas duas doenças podem ser diferenciadas por estudos sorológicos, empregando-se a imunofluorescência indireta em pele normal separada com cloreto de sódio ou por meio da obtenção de uma amostra fresca de biopsia, induzindo uma separação na lâmina lúcida e verificando o sítio de deposição de IgG por imunofluorescência direta. O depósito de IgG no lado dérmico da separação diferencia a EBA do penfigoide bolhoso, mostrando a IgG no lado epidérmico da separação. Estudos de imunofluorescência indireta do soro, com pele humana separada com 1 mol/l de NaCl, mostram a presença de autoanticorpos anti-ZMB (anticorpos anticolágeno do tipo VII) ligados à face dérmica da separação.

TRATAMENTO. A maioria dos pacientes responde mal à terapia tópica e sistêmica. Alguns pacientes respondem à administração de altas doses de prednisona. Dapsona, azatioprina, colchicina (0,6 a 1,5 mg por dia por até 4 anos), ciclosporina (6 mg/kg/dia) e rituximabe podem ser eficazes. A resposta a imunoglobulinas intravenosas é documentada em relatos de casos. *PMID: 11952298*

PÊNFIGO FAMILIAR CRÔNICO BENIGNO

O pênfigo familiar crônico benigno (doença de Hailey-Hailey) é uma enfermidade rara, autossômica dominante, intraepidérmica (Fig. 16-32), bolhosa não cicatrizante, caracterizada por erosões, bolhas e pápulas verrucosas. A doença surge na adolescência ou no início da vida adulta, geralmente no verão; é caracterizada por remissões e exacerbações. As lesões se desenvolvem em áreas expostas à luz ultravioleta (nuca e costas) e em áreas sujeitas à fricção e à maceração (axila e virilha). Fricção, calor e sudorese exacerbam as lesões, e a dor pode limitar as atividades físicas. As infecções por estafilococos, herpes simples ou *Candida* também podem precipitar a doença. Bandas brancas longitudinais são observadas nas unhas das mãos em 71% dos pacientes. Na pele clinicamente normal, os testes de sucção mostram uma anomalia subclínica disseminada na adesão de queratinócitos. Um teste de provocação com luz ultravioleta tem sido usado para identificar carreadores genéticos da doença de Hailey-Hailey.

LESÕES NÃO INTERTRIGINOSAS. A erupção começa com um grupo de vesículas pruriginosas surgindo de uma base eritematosa ou não inflamada; estas lesões são agrupadas em um padrão anular ou serpiginoso (Fig. 16-33). As vesículas se rompem rapidamente, e são substituídas por uma borda de descamação e crostificação, similar à observada no impetigo e na *tinea*. A borda se estende perifericamente, deixando um centro pálido e hipopigmentado. Novos grupos de vesículas surgem na borda, mas se rompem tão rapidamente que podem nem ser visualizados. Estas placas úmidas e endurecidas liberam secreções. No frio, as lesões podem cicatrizar de forma espontânea.

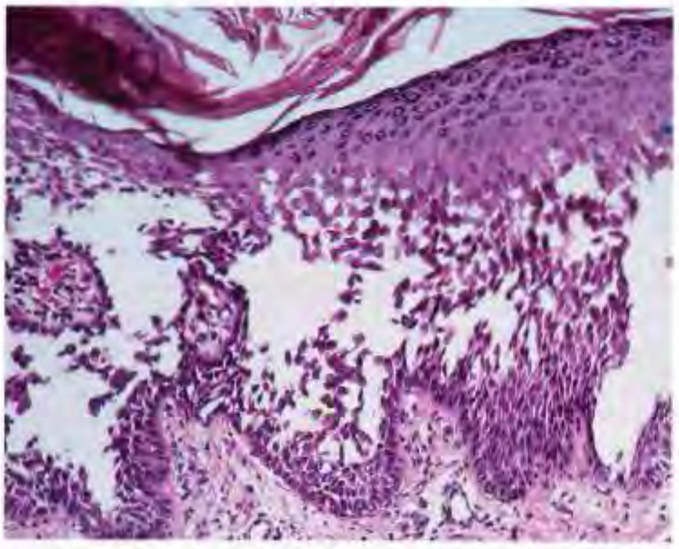


Figura 16-32 Pênfigo familiar crônico benigno. Observa-se acantólise intraepidérmica (separação dos queratinócitos).



Figura 16-33 Pênfigo familiar crônico benigno. Vesículas e placas eritematosas, com crostas, são observadas na área genital, no tórax e nas axilas.

LESÕES INTERTRIGINOSAS (Figs. 16-34 e 16-35). Ocasionalmente, as vesículas aparecem em lesões intertriginosas, mas, com frequência, o paciente apresenta áreas amplas, úmidas, eritematosas e fissuradas, ou pápulas e placas verrucosas vegetantes que não se estendem além das superfícies cutâneas da virilha e da axila. As lesões intertriginosas são crônicas e respondem lentamente ao tratamento, principalmente em pacientes obesos.



Figura 16-34 Pênfigo familiar crônico benigno. A axila é um sítio comumente acometido.

TRATAMENTO

Lesões não intertriginosas. A terapia antibiótica oral (p. ex., eritromicina, dicloxacilina ou uma cefalosporina) deve ser iniciada, seguida por 3 a 4 dias de administração de um corticosteroide tópico dos grupos III a V. A maioria das lesões das costas e do pescoço responde rapidamente a este programa simples, e o tratamento é interrompido quando as lesões cicatrizam. No verão, protetores solares devem ser utilizados em superfícies expostas.

Lesões intertriginosas. As lesões na virilha e nas axilas podem ser infectadas por bactérias ou leveduras. O tratamento com um dos antibióticos anteriormente listados é iniciado, e cremes antifúngicos (p. ex., cetoconazol) são prescritos. O creme é aplicado nas lesões úmidas, com colocação de compressas frias de solução de Burrow ou nitrato de prata. As compressas são descontinuadas após a secagem das superfícies, e corticosteroides do grupo V, em creme, são aplicados 2 vezes ao dia, até a cicatrização das lesões. Lesões crônicas e que não respondem têm sido tratadas, com sucesso, por excisão, aplicação tópica de ciclosporina, *laser* de dióxido de carbono, enxerto cutâneo de pele de espessura parcial e dermoabrasão.



Figura 16-35 Pênfigo familiar crônico benigno. A formação crônica e recorrente de bolhas, com erosões, é observada, primariamente, nas regiões intertriginosas.

EPIDERMÓLISE BOLHOSA

A epidermólise bolhosa é um termo dado a três grupos principais e aproximadamente 16 variantes de raras doenças genéticas dominantes e recessivas, nas quais o menor trauma provoca a formação de bolhas não inflamatórias (doenças mecanobolhosas). Estas doenças são classificadas como cicatrizantes ou não cicatrizantes e, histologicamente, pelo nível de formação das bolhas.

Nos Estados Unidos, o National Epidermolysis Bullosa Registry auxilia pacientes e médicos na determinação de qual forma da epidermólise está presente e os auxilia quanto ao tratamento, ao manejo médico e ao aconselhamento genético. Naquele país, aproximadamente 50 casos de epidermólise ocorrem a cada 1 milhão de nascimentos vivos. Destes casos, cerca de 92% são de epidermólise bolhosa simples, 5%, de epidermólise bolhosa distrófica e 1%, de epidermólise bolhosa juncional.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA (CICATRIZANTE *VERSUS* NÃO CICATRIZANTE). A classificação clínica é baseada na presença ou ausência de alterações distróficas e cicatrização. As formas intraepidérmicas (epidermólise bolhosa simples) não cicatrizam. As formas juncionais (epidermólise bolhosa juncional) se manifestam como atrofia. As formas dérmicas (epidermólise distrófica) resultam em atrofia e cicatrização.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA (NÍVEL DE FORMAÇÃO DE BOLHAS). A classificação é baseada nos níveis de separação, observados à microscopia de luz e à microscopia eletrônica:

- Separação nas células epidérmicas basais – tipos intraepidérmicos
- Separação na área da membrana basal – tipos juncionais
- Separação na derme superior – formas dérmicas

Epidermólise bolhosa simples. A doença é autossômica dominante. O plano de clivagem é a epiderme. Casos esporádicos podem ser originados por novas mutações. A formação de bolhas é iniciada na infância, principalmente nas mãos e nos pés ou em quaisquer outros pontos de trauma, e cicatrizam sem deixar marcas (Fig. 16-36). A mucosa, as unhas e os dentes geralmente não são afetados. A principal complicação é a ocorrência de infecções.

Epidermólise bolhosa juncional. A doença é autossômica recessiva. Na maioria dos casos, há formação generalizada de bolhas, à exceção das palmas das mãos e das plantas dos pés, que se inicia na infância. Em algumas variantes, são observadas cicatrizes. O acometimento extenso da boca, da laringe, dos olhos e do esôfago é frequentemente observado. A dentição pode se tornar defeituosa. A maioria dos pacientes falece no início da infância.

Epidermólise bolhosa distrófica. Esta doença pode ser autossômica dominante ou autossômica recessiva. Há uma grande variação na gravidade das diversas formas de epidermólise bolhosa distrófica. Na forma grave e recessiva, observam-se ciclos repetidos de formação de bolhas e cicatrização, que levam à fusão dos dedos, produzindo a assim chamada deformação em mitene (Fig. 16-37).

DIAGNÓSTICO. O exame por microscopia eletrônica da pele é o padrão para o diagnóstico. Anticorpos monoclonais têm sido usados no diagnóstico. Testes imunofluorescentes para localização de colágeno do tipo IV, laminina e anticorpos penfigoides, no teto ou assoalho das bolhas, auxiliam na diferenciação entre as diversas formas de epidermólise bolhosa.

MANEJO. Os pacientes devem evitar a ocorrência de traumas. A dilantina, um conhecido inibidor de colagenase, não é um tratamento eficaz na epidermólise bolhosa distrófica recessiva. O aconselhamento genético é essencial, e técnicas de biopsia da pele fetal foram desenvolvidas para o diagnóstico pré-natal. Outras informações podem ser obtidas na Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (D.E.B.R.A.) (www.debra.org/).



Figura 16-36 Epidermólise bolhosa simples. A fragilidade da pele provoca bolhas que não cicatrizam, causadas por pouco ou nenhum trauma. Existem diversos subtipos. A formação branda de bolhas nas mãos e nos pés é denominada síndrome de Weber-Cockayne. A herança é autossômica dominante.



Figura 16-37 A epidermólise bolhosa distrófica é caracterizada pela formação de bolhas em resposta a traumas de baixa magnitude. Traumas recorrentes levam à deformidade em mitene, com os dedos aprisionados em um "casulo" epidérmico.

EPIDERMÓLISE BOLHOSA

A epidermólise bolhosa é um termo dado a três grupos principais e aproximadamente 16 variantes de raras doenças genéticas dominantes e recessivas, nas quais o menor trauma provoca a formação de bolhas não inflamatórias (doenças mecanobolhosas). Estas doenças são classificadas como cicatrizantes ou não cicatrizantes e, histologicamente, pelo nível de formação das bolhas.

Nos Estados Unidos, o National Epidermolysis Bullosa Registry auxilia pacientes e médicos na determinação de qual forma da epidermólise está presente e os auxilia quanto ao tratamento, ao manejo médico e ao aconselhamento genético. Naquele país, aproximadamente 50 casos de epidermólise ocorrem a cada 1 milhão de nascimentos vivos. Destes casos, cerca de 92% são de epidermólise bolhosa simples, 5%, de epidermólise bolhosa distrófica e 1%, de epidermólise bolhosa juncional.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA (CICATRIZANTE *VERSUS* NÃO CICATRIZANTE). A classificação clínica é baseada na presença ou ausência de alterações distróficas e cicatrização. As formas intraepidérmicas (epidermólise bolhosa simples) não cicatrizam. As formas juncionais (epidermólise bolhosa juncional) se manifestam como atrofia. As formas dérmicas (epidermólise distrófica) resultam em atrofia e cicatrização.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA (NÍVEL DE FORMAÇÃO DE BOLHAS). A classificação é baseada nos níveis de separação, observados à microscopia de luz e à microscopia eletrônica:

- Separação nas células epidérmicas basais – tipos intraepidérmicos
- Separação na área da membrana basal – tipos juncionais
- Separação na derme superior – formas dérmicas

Epidermólise bolhosa simples. A doença é autossômica dominante. O plano de clivagem é a epiderme. Casos esporádicos podem ser originados por novas mutações. A formação de bolhas é iniciada na infância, principalmente nas mãos e nos pés ou em quaisquer outros pontos de trauma, e cicatrizam sem deixar marcas (Fig. 16-36). A mucosa, as unhas e os dentes geralmente não são afetados. A principal complicação é a ocorrência de infecções.

Epidermólise bolhosa juncional. A doença é autossômica recessiva. Na maioria dos casos, há formação generalizada de bolhas, à exceção das palmas das mãos e das plantas dos pés, que se inicia na infância. Em algumas variantes, são observadas cicatrizes. O acometimento extenso da boca, da laringe, dos olhos e do esôfago é frequentemente observado. A dentição pode se tornar defeituosa. A maioria dos pacientes falece no início da infância.

Epidermólise bolhosa distrófica. Esta doença pode ser autossômica dominante ou autossômica recessiva. Há uma grande variação na gravidade das diversas formas de epidermólise bolhosa distrófica. Na forma grave e recessiva, observam-se ciclos repetidos de formação de bolhas e cicatrização, que levam à fusão dos dedos, produzindo a assim chamada deformação em mitene (Fig. 16-37).

DIAGNÓSTICO. O exame por microscopia eletrônica da pele é o padrão para o diagnóstico. Anticorpos monoclonais têm sido usados no diagnóstico. Testes imunofluorescentes para localização de colágeno do tipo IV, laminina e anticorpos penfigoides, no teto ou assoalho das bolhas, auxiliam na diferenciação entre as diversas formas de epidermólise bolhosa.

MANEJO. Os pacientes devem evitar a ocorrência de traumas. A dilantina, um conhecido inibidor de colagenase, não é um tratamento eficaz na epidermólise bolhosa distrófica recessiva. O aconselhamento genético é essencial, e técnicas de biopsia da pele fetal foram desenvolvidas para o diagnóstico pré-natal. Outras informações podem ser obtidas na Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (D.E.B.R.A.) (www.debra.org/).



Figura 16-36 Epidermólise bolhosa simples. A fragilidade da pele provoca bolhas que não cicatrizam, causadas por pouco ou nenhum trauma. Existem diversos subtipos. A formação branda de bolhas nas mãos e nos pés é denominada síndrome de Weber-Cockayne. A herança é autossômica dominante.



Figura 16-37 A epidermólise bolhosa distrófica é caracterizada pela formação de bolhas em resposta a traumas de baixa magnitude. Traumas recorrentes levam à deformidade em mitene, com os dedos aprisionados em um "casulo" epidérmico.

Tabela 16-5 Diagnóstico Diferencial: Bolhas e Pústulas em Neonatos

Doença	Idade usual	Pele: Morfologia
Causas infecciosas		
Piodermite estafilocócica	Poucos dias a semanas	Pústulas, bolhas, ocasionalmente vesículas
Síndrome estafilocócica da pele escaldada	3-7 dias; ocasionalmente, mais tarde	Eritema, sensibilidade cutânea, bolhas superficiais, erosões
Doença estreptocócica do grupo A	Poucos dias a semanas	Pústulas isoladas, áreas crostosas
Doença estreptocócica do grupo B	Ao nascimento ou primeiros dias de vida	Vesículas, bolhas, erosões, lesões crostosas
Listeria monocytogenes	Geralmente ao nascimento	Pústulas e petéquias hemorrágicas
Haemophilus influenzae	Ao nascimento ou na primeira semana de vida	Vesículas e áreas crostosas
Pseudomonas aeruginosa	Dias a semanas	Eritema, pústulas, bolhas hemorrágicas, ulcerações necróticas
Sífilis congênita	Geralmente ao nascimento	Bolhas ou erosões sobre base escura ou hemorrágica
Candidíase congênita	Ao nascimento ou na primeira semana de vida	Eritema e pequenas pápulas que evoluem a vesículas e pústulas
Candidíase neonatal	Semanas a meses	Áreas descamativas eritematosas com pápulas e pústulas satélites
Aspergilose	5+ dias	Pústulas que rapidamente evoluem a outras úlceras
Herpes simples neonatal	Geralmente 5-14 dias	Vesículas, crostas, erosões, que podem ser agrupadas ou não; pode seguir dermátomo
Herpes simples intrauterino	Ao nascimento	Vesículas e bolhas disseminadas, erosões, escoriações, ausência de pele
Infecção fetal por varicela	Ao nascimento	Geralmente escoriação, hipoplasia de membros, erosões
Varicela neonatal	0-14 dias	Vesículas sobre base eritematosa; podem ser muito numerosas
Sarna	3-4 semanas ou mais	Pápulas, nódulos, áreas crostosas
Lesões cutâneas transitórias		
Eritema tóxico neonatal	Geralmente 24-48 h	Máculas, pápulas e pústulas eritematosas
Melanose pustular neonatal	Ao nascimento	Pústulas sem eritema; máculas hiperpigmentadas; algumas apresentam colarinho de descamação
Miliária cristalina	Geralmente na primeira semana de vida	Vesículas similares a gotas de orvalho, muito superficiais; ausência de eritema
Miliária rubra	Dias a semanas	Pápulas eritematosas sobrepostas por pústulas
Bolhas por sucção	Ao nascimento	Bolha(s) flácida(s) sobre base não eritematosa
Acne neonatal	3-4 semanas	Comedões, pápulas, pústulas
Alterações cutâneas por trauma perinatal/neonatal	Nascimento a poucos dias	Erosões no couro cabeludo, gangrena perineal ou no couro cabeludo (rara)

Pele: Distribuição usual	Clínica: Outros	Diagnóstico/Achados
Principalmente na área recoberta pela fralda, periumbilical	Acomete mais meninos do que meninas; pode ser epidêmica	Coloração de Gram: leucócitos polimorfonucleares neutrófilos, cocos Gram + em agrupamentos Cultura bacteriana
Generalizada, começando na face; formação de bolhas e erosões nas áreas de estresse mecânico	Irritabilidade e febre	Biopsia de pele: separação da porção superior da epiderme Cultura bacteriana: sangue, urina etc.
Não há área predisposta específica	Toco umbilical úmido; ocasionalmente, celulite, meningite e pneumonia	Coloração de Gram: cocos Gram + em cadeias; cultura bacteriana
Não há área predisposta específica	Pneumonia, bacteremia	Coloração de Gram: cocos Gram + em cadeias; cultura bacteriana
Generalizada, principalmente no tronco e nos membros	Sepse; desconforto respiratório; materno	Coloração de Gram: bacilos Gram +; cultura bacteriana
Não há área predisposta específica	Bacteremia e meningite podem ser observadas	Coloração de Gram: pequenos bacilos Gram; cultura bacteriana
Qualquer área; pode ser concentrada na área recoberta pela fralda	Prematuridade, histórico de cirurgia, anomalias GI ou pulmonares são fatores de risco	Coloração de Gram em amostras de pele ou tecido: bacilos Gram –; cultura de pele, sangue etc.
Palmas das mãos, plantas dos pés, joelhos, abdome	Baixo peso ao nascer, hepatoesplenomegalia, distrofia metafisária	Campo escuro da pele acometida; sífilis materna incompletamente tratada
Qualquer parte do corpo; palmas das mãos e plantas dos pés são frequentemente acometidas	Prematuridade e presença de corpo estranho na cérvice ou no útero são fatores de risco	KOH: hifas, leveduras em brotamento
Área recoberta pela fralda ou áreas intertriginosas	Geralmente, nenhum. Prescrição prévia de antibióticos	KOH: hifas, leveduras em brotamento
Qualquer área	Prematuridade extrema/hospedeiro imunocomprometido	Biopsia de pele: hifas septadas; cultura de tecidos para detecção de fungos
Qualquer área; lesões na moleira do couro cabeludo, no torso e na boca são mais comuns	Sinais de sepse, irritabilidade e letargia; os olhos e o SNC* são sítios frequentemente acometidos	Cultura viral e coloração de Tzanck
Qualquer área	Baixo peso ao nascer; microcefalia, coriorretinite	Cultura viral e coloração de Tzanck
Qualquer área; geralmente membros	Varicela materna no primeiro trimestre	Cultura viral e coloração de Tzanck
Distribuição generalizada	Varicela materna 7 dias antes a 2 dias depois do parto	Cultura viral e coloração de Tzanck
Generalizada; palmas das mãos e plantas dos pés	Outros familiares com prurido ou erupção cutânea	Raspado: ácaros (ovos e fezes)
Nádegas, torso, porção proximal dos membros; não acomete palmas das mãos e plantas dos pés	Geralmente nascidos a termo com mais de 2.500 g	Coloração de Wright: eosinófilos
Qualquer local; mais comumente, testa, atrás dos pavilhões auriculares, pescoço, costas, dedos das mãos e dos pés	Nascidos a termo; mais frequente em bebês afro-descendentes	Coloração de Wright: neutrófilos, ocasionais eosinófilos
Testa, porção superior do tronco e a porção volar dos antebraços são os sítios mais comumente acometidos	Pode haver histórico de estada em incubadora e uso de roupas ou bandagens oclusivas	Geralmente clínico; coloração de Wright negativa
A mesma da miliária cristalina	A mesma da miliária cristalina	Geralmente clínico; biopsia de pele em caso de dúvida
Porção radial do antebraço, punho, mão, dorso, dedos polegar e indicador	Bebês sugam vigorosamente as áreas afetadas	Diagnóstico clínico
Principalmente bochechas e testa	A presença de comedões sugere o diagnóstico	Diagnóstico clínico
Couro cabeludo, períneo e tornozelos	Histórico de monitoramento fetal, extração a vácuo, cuidado intensivo neonatal	Diagnóstico geralmente clínico

Continua

Tabela 16-5 Diagnóstico Diferencial: Bolhas e Pústulas em Neonatos — cont.

Doença	Idade usual	Pele: Morfologia
Causas incomuns e raras		
Gangrena perinatal da nádega	Primeiras horas a dias de vida	Eritema ou descoramento, então gangrena generalizada, bolhas hemorrágicas
Acropustulose da infância	Nascimento ou primeiros dias ou semanas	Vesículas e pústulas
Histiocitose congênita autolimitante	Geralmente ao nascimento	Pápulas, pústulas e vesículas eritematosas, descamação
Mastocitose cutânea difusa	Nascimento, primeiras semanas de vida	Bolhas, infiltração cutânea, urticária, dermografismo
Doença bolhosa materna	Ao nascimento	Bolhas tensas ou flácidas ou erosões
Lúpus eritematoso neonatal	Nascimento, primeiros dias de vida	Erosões, outras placas descamativas ou atróficas
Síndrome de Behçet neonatal	Congênita ou nos primeiros dias de vida	Erosões em membranas mucosas, pústulas e úlceras necróticas
Dermatose bolhosa crônica da infância	Um caso congênito	Bolhas tensas, frequentemente agrupadas em rosetas, de formato alongado e arredondado
Necrólise epidérmica tóxica	Nascimento a primeiras semanas de vida	Eritema cutâneo difuso, sensibilidade, erosões
Dermatose erosiva e vesicular	Nascimento	Vesículas e erosões
Hemangiomas e malformações vasculares	Nascimento ou primeiras semanas de vida	Ulcerações sobre eritema vascular ou anomalia vascular óbvia
Foliculite pustular eosinofílica	Nascimento ou mais tarde	Múltiplas pústulas, área de descamação
Acrodermatite enteropática	Semanas a meses	Placas psoriáticas bem-delimitadas, às vezes, vesículas e bolhas
Epidermólise bolhosa (EB)	Nascimento, raramente mais tarde	Bolhas ou erosões, distrofia ungueal miliar na EB distrófica, ocasional aplasia cutânea
Hiperqueratose epidermolítica	Nascimento	Bolhas, erosões, áreas cutâneas ictióticas
Incontinência pigmentar	Nascimento a primeiras semanas de vida	Linhas de pápulas e vesículas eritematosas
Síndrome de hiperimunoglobulina E	Dias a semanas	Múltiplas vesículas, agrupadas e isoladas
Aplasia cutânea congênita	Nascimento	Uma ou múltiplas áreas cutâneas deprimidas, recobertas por membranas, ou áreas ulceradas
Displasias ectodérmicas (DE)	Congênitas ou no início da semana	Vesículas ou bolhas
Porfiria eritropoietica	Início da infância	Vesículas ou bolhas
Deficiência de proteína C ou S	Nascimento ou primeiros dias de vida	Bolhas hemorrágicas e infartos cutâneos

De Frieden IJ: *Curr Probl Dermatol* 4:123, 1992.
SNC, Sistema nervoso central; *GI*, trato gastrointestinal.

Pele: Distribuição usual	Clínica: Outros	Diagnóstico/Achados
Nádega, área perineal; unilateral	Achados à anamnese variáveis, cateterização de artéria umbilical	Diagnóstico clínico
Mãos e pés, principalmente medial	Prurido intenso; lesões agrupadas nas palmas das mãos e plantas dos pés	Clínico; biopsia de pele: pústulas intradérmicas
Distribuição generalizada	Checar linfonodos, fígado, baço, sangue e ossos	Biopsia de pele: grandes histiócitos
Distribuição generalizada, sangramento, diáteses	Estertores, diarreia	Biopsia de pele: infiltrado de mastócitos
Distribuição generalizada	Histórico materno de doença bolhosa	Histórico materno, imunofluorescência direta
Face, porção superior do tronco	Pancitopenia ocasional; bloqueio cardíaco	Biopsia de pele: atrofia epidérmica e dermatite em interface vascular; sorologia materna neonatal positiva (anti-SSA, SSB)
Mucosas oral e genital; membros, principalmente periungueal	Histórico materno de doença de Behçet	Complexos imunes circulantes: elevação de IgG, diminuição do complemento hemolítico total
Generalizada; pode se concentrar no períneo	Caso neonatal: grave acometimento ocular, milia	Biopsia de pele: bolha subepidérmica; imunofluorescência direta: IgA linear
Distribuição generalizada	Doença do enxerto *versus* hospedeiro, sepse por *Klebsiella* etc.	Biopsia de pele: necrose de espessura total
Generalizada, mais de 75% do corpo	? infecção ou infarto placentário	? Clínico
Pavilhão auricular, lábios, períneo, membros	Anomalia vascular contígua geralmente evidente	Clínico
Couro cabeludo, mãos e pés	Eosinofilia frequente	Biopsia de pele: foliculite com eosinófilos
Ao redor de orifícios e acral	Diarreia, irritabilidade, alopecia, histórico de hiperalimentação	Nível sérico de zinco < 50
Qualquer local, especialmente membros e mucosa	Outros tecidos epiteliais (ou seja, GI, geniturinário, córnea, traqueia) podem ser acometidos	Biopsia de pele para microscopia eletrônica ou mapeamento por imunofluorescência
Generalizada; há mais bolhas nas mãos e nos pés	O histórico familiar pode ser positivo	Biopsia de pele: grandes grânulos de queratoialina
Generalizada, seguindo as linhas de Blaschko	O histórico familiar pode ser positivo; olhos, SNC e outras anomalias	Biopsia de pele: espongiose eosinofílica e disqueratose
Distribuição generalizada	Infecções recorrentes por *S. aureus*, eosinofilia	? Clínico (a concentração de IgE no período neonatal não é elevada)
Geralmente couro cabeludo, pode acometer qualquer local	Pode estar associada a nevo epidérmico, infartos placentários etc.	Clínico ou biopsia de pele
Dependendo do tipo específico; em alguns casos, acral; linhas de Blaschko na síndrome de Gotz	Sudorese, anomalias em membros e boca; variável conforme o tipo de DE	Diagnóstico geralmente clínico
Fotodistribuição	Anemia hemolítica, urina de coloração rosada	Anemia hemolítica, urina de coloração rosada
Pode ser focal ou generalizada	Quadro hematológico compatível com coagulação vascular disseminada	Ausência de proteína C ou S no sangue

LESÕES CUTÂNEAS TRANSITÓRIAS COMUNS

Eritema tóxico neonatal. As lesões não estão presentes ao nascimento. O eritema tóxico neonatal (ETN) ocorre em 20% a 50% dos bebês nascidos a termo – geralmente, no segundo parto ou no parto tardio – que são, à exceção disso, saudáveis. É raro em bebês prematuros e naqueles com peso inferior a 2.500 g. A maioria dos casos ocorre entre 24 e 48 horas de vida.

A erupção frequentemente é iniciada na face; o tronco, as porções proximais dos membros e as nádegas são comumente acometidos. As palmas das mãos e as plantas dos pés não são afetadas. As lesões podem ser localizadas em sítios de pressão. Quatro tipos de lesão podem ser observados: máculas, vergões, pápulas e pústulas. Diminutas pápulas e pústulas se sobrepõem a máculas ou vergões. Novas lesões aparecem conforme as mais antigas se resolvem. A coloração de Wright de uma pústula mostra inúmeros eosinófilos. O achado de eosinofilia periférica é incomum.

Melanose pustular transitória neonatal. As lesões estão presentes ao nascimento, mas podem ser negligenciadas por 1 a 2 dias. A melanose pustular transitória neonatal (MPTN) ocorre em 2% a 5% dos neonatos ou bebês negros e em 0,6% dos bebês brancos, que, à exceção disso, são saudáveis. Vesiculopústulas, sem eritema subjacente, se rompem e formam uma mácula hiperpigmentada, com colarinho de descamação. As lesões podem ser solitárias ou agrupadas; a maioria apresenta de 2 a 3 mm de diâmetro. São localizadas na testa, atrás das orelhas, sob o queixo, no pescoço e nas costas, e nas mãos e nos pés. As palmas das mãos e plantas dos pés podem ser afetadas. As lesões são muito superficiais, localizadas no estrato córneo ou logo abaixo dele. A coloração de Wright mostra leucócitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN); pode haver predomínio de eosinófilos. O tratamento não é necessário. As pústulas se resolvem em alguns dias; máculas pigmentadas podem persistir por semanas a meses.

Uma diferenciação clara entre a MPTN e a ETN nem sempre é possível. O nome pustulose transitória neonatal estéril foi proposto, unificando estas doenças.

Acne neonatal. As lesões são observadas 1 a 2 semanas após o nascimento em aproximadamente 20% dos neonatos. Comedões, pápulas e pústulas ocorrem na mesma distribuição observada na acne adolescente. As lesões se resolvem de forma espontânea.

Miliária. As lesões são observadas aproximadamente 1 semana após o nascimento. A miliária, ou erupção por calor, ocorre em climas quentes, incubadoras, durante febre ou pelo uso de roupas oclusivas ou muito quentes. A oclusão de ductos sudoríparos écrinos é o evento inicial. O ducto se rompe, extravasando suor nos tecidos adjacentes, o que induz inflamação. A oclusão ocorre em dois diferentes níveis, produzindo duas formas de miliária. Na miliária cristalina, a oclusão do ducto écrino na superfície cutânea leva ao acúmulo de suor sob o estrato córneo. A lesão aparece como uma gota de orvalho, transparente. Há pouco ou nenhum eritema. As vesículas surgem isoladamente ou em grupos. A miliária rubra é resultante da oclusão da seção intraepidérmica do ducto sudoríparo écrino. Pápulas e vesículas cercadas por um halo eritematoso ou por eritema difuso se desenvolvem, devido à reação inflamatória. Compressas de água fria e ventilação adequada são as únicas medidas necessárias ao tratamento deste processo autolimitante.

Capítulo 17

Doenças do Tecido Conjuntivo

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Doenças autoimunes**
- **Doenças do tecido conjuntivo**
  - Diagnóstico
  - Triagem de anticorpos antinucleares
  - Testes de triagem laboratorial das doenças do tecido conjuntivo
- **Lúpus eritematoso**
  - Classificação clínica
  - Subgrupos de lúpus eritematoso cutâneo
  - Lúpus eritematoso cutâneo crônico (lúpus eritematoso discoide)
  - Lúpus eritematoso cutâneo subagudo
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Outros sinais cutâneos de lúpus eritematoso
  - Diagnóstico e manejo do lúpus eritematoso cutâneo
  - Lúpus eritematoso neonatal
  - Lúpus eritematoso induzido por droga
- **Dermatomiosite e polimiosite**
  - Polimiosite
  - Dermatomiosite
- **Esclerodermia**
  - Esclerose sistêmica
  - Esclerodermia induzida quimicamente
  - Síndrome CREST
  - Esclerodermia localizada

DOENÇAS AUTOIMUNES

As doenças que resultam do ataque do sistema imune do próprio indivíduo são denominadas doenças autoimunes. As doenças autoimunes são doenças de órgãos específicas ou sistêmicas, como, por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico (Tabela 17-1). As doenças autoimunes estão associadas aos anticorpos circulantes que se ligam às proteínas do próprio indivíduo. A patogênese pode ser então mediada por linfócitos T autoimunes e outros mecanismos imunes. Os autoanticorpos são responsáveis pela manifestação da doença autoimune ou são marcadores de doença futura. Os autoanticorpos podem ser encontrados em amostras de soro muitos anos antes do surgimento da doença em muitas dessas doenças. A autoimunidade é comum na população, mas as doenças autoimunes sistêmicas, como, por exemplo, as doenças do tecido conjuntivo, são relativamente raras. Muitas pessoas mostram alguma evidência sorológica de autoimunidade, mas poucas possuem os sinais, os sintomas e os autoanticorpos específicos da doença que possibilitam o diagnóstico de uma doença de tecido conjuntivo.

Tabela 17-1 Doenças Autoimunes e Autoantígenos*

	Antígenos conhecidos
Doenças órgão específicas	
Doença de Addison	21-Hidroxilase
Doença celíaca	Transglutaminase tecidual
Diabetes tipo 1	GAD-65, insulina, IA-2A
Hipertireoidismo de Graves	Receptor do hormônio estimulante da tireoide
Tireoidite de Hashimoto	Peroxidase tireoidiana, tireoglobulina
Miastenia *gravis*	Receptor da acetilcolina
Síndrome de Goodpasture	Colágeno tipo IV
Pênfigo vulgar	Desmogleína 3
Anemia perniciosa	H+/K+-ATPase, fator intrínseco
Cirrose biliar primária	E2 PDC
Vitiligo	Tirosinase, SOX-10
Esclerose múltipla	Proteína básica da mielina, glicoproteína oligodendrocítica da mielina
Doenças sistêmicas	
Lúpus eritematoso sistêmico	snRNP do spliceossoma, partícula Ro/La (SS-A/SS-B), histona e DNA nativo
Síndrome de Sjögren	Partícula ribonuclear Ro/La, receptor muscarínico
Artrite reumatoide	Peptídeo cíclico citrulinado, IgM
Dermatomiosite/polimiosite	t-RNA sintetases
Esclerose sistêmica difusa	Topoisomerase
Esclerose sistêmica limitada (CREST)	Proteínas do centrômero

De Scofield RH: *Lancet* 363(9420):1544-1546, 2004.
PMID: 15135604
*Autoanticorpos como preditivos de doenças.

DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

As doenças do tecido conjuntivo (artrite reumatoide, lúpus, dermatomiosite, esclerodermia, síndromes de sobreposição) são um grupo de doenças multissistêmicas de etiologia desconhecida. Elas não possuem um padrão típico de início, duração ou comprometido de órgão. Essa variabilidade torna difícil a classificação e o diagnóstico; assim, uma lista de critérios diagnósticos clínicos foi estabelecida para cada entidade e está tabulada no texto.

As doenças do tecido conjuntivo podem ser descritas com mais precisão como doenças autoimunes. Muitos anticorpos séricos direcionados contra componentes celulares (autoanticorpos) foram encontrados em cada doença e são provavelmente os responsáveis pelas suas manifestações clínicas (Fig. 17-1).

Diagnóstico

O diagnóstico da doença do tecido conjuntivo é feito pelo quadro clínico. Os anticorpos contra componentes celulares (tipicamente anticorpos nucleares) estão presentes nessas doenças multissistêmicas. Sua detecção e definição ajudam a sustentar o diagnóstico clínico e fornecem informação sobre subgrupos de doenças e prognósticos. Há um grande número de anticorpos mencionados na literatura. Cada doença autoimune sistêmica possui um espectro de anticorpos antinucleares (ANA) característico. Os pacientes frequentemente produzem múltiplos autoanticorpos. O problema é saber quais testes solicitar e como interpretá-los. A Figura 17-2 mostra uma abordagem para o diagnóstico das doenças do tecido conjuntivo.

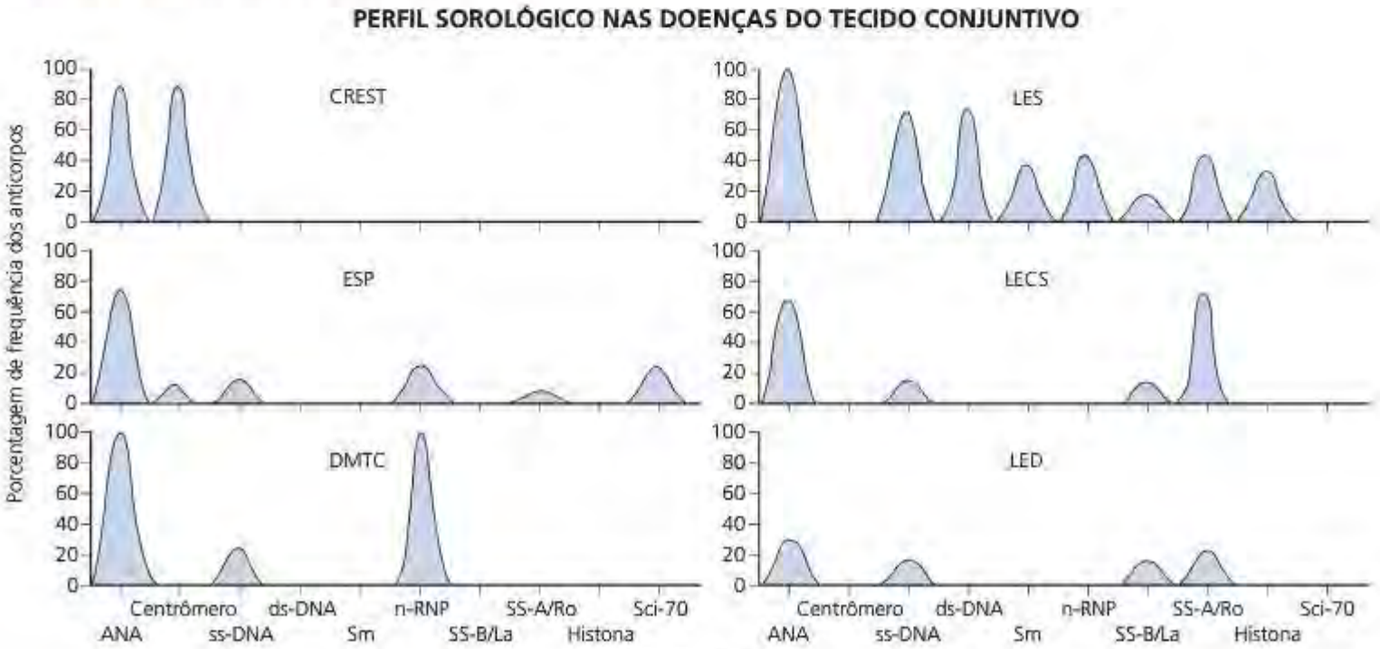
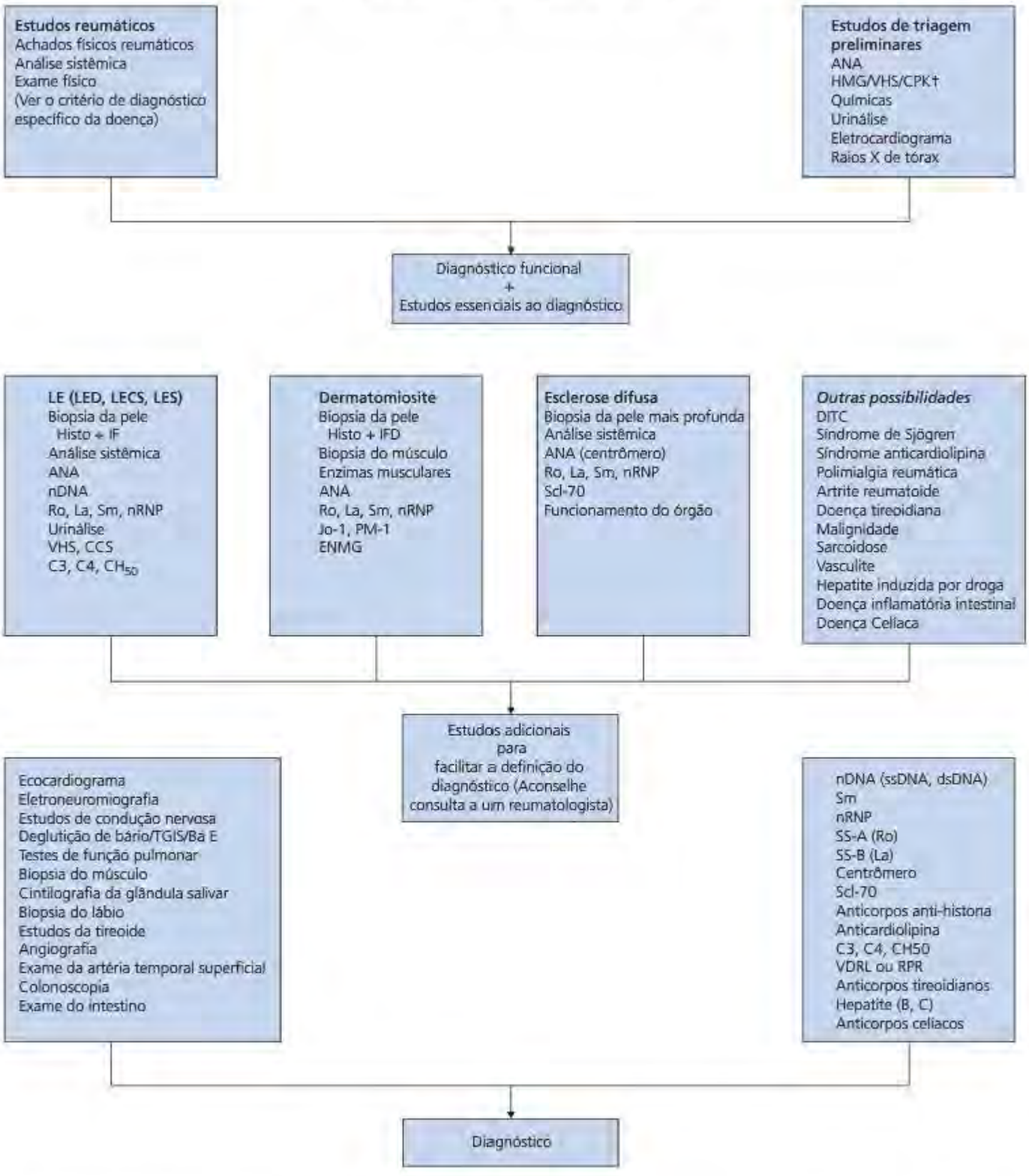


Figura 17-1

ABORDAGEM PARA O DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO*



*Fluxograma projetado por Constance Passas, M.D. (reumatologista).
†*HMG*, hemograma; *VHS*, velocidade de hemossedimentação; *CPK*, creatina fosfoquinase; *IF*, imunofluorescência; *DITC*, doença indiferenciada do tecido conjuntivo (originalmente DTC mista); *ENMG*, eletroneuromiografia; *ENA*, antígenos nucleares extraíveis; *LES*, lúpus eritematoso sistêmico; *ESP*, esclerose sistêmica progressiva; *LECS*, lúpus eritematoso cutâneo subagudo; *LED*, lúpus eritematoso discoide.

Figura 17-2

Triagem de anticorpos antinucleares

ANA é o primeiro teste a ser solicitado quando há suspeita de doença vascular do colágeno (Tabela 17-2).

O teste ANA identifica os anticorpos presentes no soro que se ligam aos autoantígenos presentes no núcleo das células dos mamíferos.

Um resultado negativo sugere que uma doença do tecido conjuntivo é improvável; um resultado positivo, especialmente um título alto em um paciente com achados clínicos apropriados, suporta o diagnóstico de doença do tecido conjuntivo.

RESULTADOS DE TESTE FALSO-POSITIVOS. Resultados positivos ocorrem em doadores normais de sangue e em pacientes com doença hepática crônica, neoplasmas ou com infecção crônica ativa. Esses pacientes geralmente possuem um título menor do que aqueles em pacientes com doenças autoimunes. Todos os testes de autoanticorpos devem ser interpretados no contexto da informação clínica disponível.

TESTES DE ANTICORPOS DE DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO. Os testes para anticorpos específicos devem ser solicitados. A apresentação clínica e o padrão ANA ajudam a determinar qual teste deve ser solicitado (Tabelas 17-3 e 17-4). Alguns laboratórios oferecem testes para grupos de antígenos (p. ex., perfis de ANA).

TÍTULOS. Os espécimes são triados através de sua diluição 1:40 em salina. Se não houver fluorescência nuclear nessa diluição, o resultado será relatado como "negativo". Se houver fluorescência verde, o nível de ANA presente será determinado pela repetição do teste após diluição seriada do espécime. Os resultados do ANA são agora relatados por muitos laboratórios com a utilização do sistema internacional de unidades (p. ex., 1 unidade internacional em vez de um título de 160).

Tabela 17-2 Teste de Triagem de ANA

ANA (em células Hep-2)	Frequência de positividade para ANA (%)
Lúpus eritematoso sistêmico	95-100
Lúpus eritematoso induzido por droga	100
Esclerodermia	60-95
Síndrome de Sjögren	80
Polimiosite-dermatomiosite	49-74
Artrite reumatoide	40-60
Doença mista do tecido conjuntivo	100
Normal	≤ 4

Modificado de Harmon CE: *Med Clin North Am* 69:547, 1985. PMID: 3892191

PADRÕES. Os anticorpos para antígenos nucleares se ligam aos vários componentes do núcleo. Imunoglobulinas anti-humanas ligadas à fluoresceína são aplicadas à preparação e então reagem com os ANAs que estão ligados ao núcleo. O preparado é visualizado com um microscópio de fluorescência. Diversos padrões de fluorescência nuclear (homogêneo, periférico, pontilhado ou nucleolar) refletem a ligação dos anticorpos em diferentes componentes nucleares (Fig. 17-3). O padrão de coloração nuclear já foi utilizado no passado como critério para subclassificação, mas com a disponibilidade de medidas diretas para anticorpos específicos, a identificação pelo padrão se tornou menos importante. O teste requer interpretação pela inspeção visual e consequentemente não tem um alto grau de especificidade.

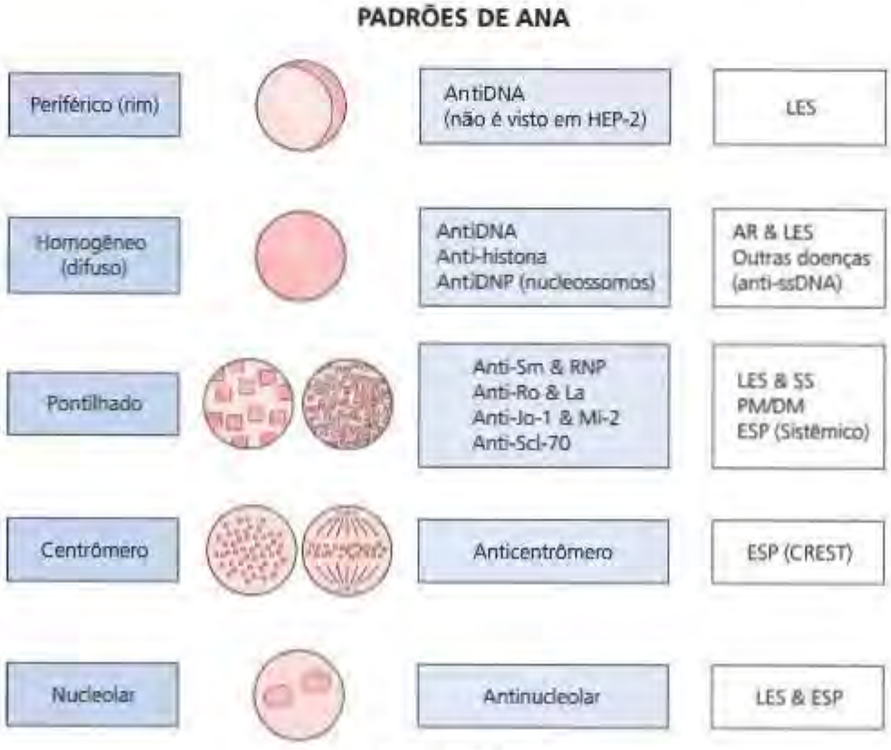


Figura 17-3

Tabela 17-3 Testes de Autoanticorpos para Doenças do Tecido Conjuntivo

Anticorpo	Significado clínico
Anticorpos antinucleares	Triagem para LES e ESP
Anticorpos contra centrômero	Marcadores para CREST
Anticorpos contra histona	Para excluir o LE induzido por droga
Anticorpos contra ENA: Sm	Marcadores para LES
Anticorpos contra RNP	LES, DMTC, esclerodermia
Anticorpos contra SS-A (Ro)/SS-B (La)	LES, síndrome de Sjögren, LECS e outros
Anticorpos contra Scl-70	Marcadores para esclerodermia
Anticorpos contra Jo-1	Marcadores para polimiosite
Anticorpos contra Ku (Ki)	Polimiosite/esclerodermia de sobreposição, LES
Anticorpos antifosfolípides (lúpus anticoagulante)	Marcadores para subgrupo de LES com trombose: abortivas frequentes

Modificado de Handbook: clinical relevance of tests, Buffalo, NY: IMMCO Diagnostics, 1993.
ENA, antígeno nuclear extraível; *LE,* lúpus eritematoso; *DMTC,* doença mista do tecido conjuntivo; *ESP,* esclerose sistêmica progressiva; *LECS,* lúpus eritematoso cutâneo subagudo; *LES,* lúpus eritematoso sistêmico.

Tabela 17-4 Significado Diagnóstico dos Achados Imunológicos no Soro e nas Biopsias de Pele nas Doenças do Tecido Conjuntivo

Doença	Achados na biopsia: Imunofluorescência direta	Achados sorológicos	Relevância
LE sistêmico	Banda lúpica (depósitos imune granulares, IgG e/ou IgM) IgA, C3 na JDE na pele lesionada e/ou normal (mais de 90% na pele exposta ao sol)	Título elevado de ANA (cerca de 95%-99%); anticorpos contra nDNA cerca de 50%-75%; anticorpos contra DNP <50%; anticorpos contra Sm em cerca de 20%; anticorpos contra RNP em cerca de 5%-30%; anticorpos contra SS-A em cerca de 30%-40%; anticorpos contra SS-B em cerca de 1%-15%; anticorpos antifosfolípides em cerca de 30%-50%; anticorpos contra PCNA em cerca de 2%-10%; anticorpos contra Ku(Ki) em cerca de 10%	IFD, ANA e ENA são geralmente diagnósticos; anticorpos contra nDNA e Sm são marcadores de diagnóstico
LE discoide	Banda lúpica, sobretudo IgG e C APENAS na lesão	Essencialmente negativo; título de ANA usualmente no intervalo normal	Banda LE altamente característica
LE cutâneo subagudo	Banda lúpica na lesão	ANA positivo em 70%; anticorpos contra SS-A (Ro) positivos em mais de 60%	IFD e anti-SS-A (Ro) altamente característicos
LE neonatal	Banda lúpica na lesão (cerca de 50%)	ANA positivo em 30%; anticorpos contra SS-A (Ro) em 100%; anticorpos contra SS-B (La) em cerca de 60%	IFD e anti-SS-A (Ro) altamente característicos
LE induzido por droga	Banda lúpica na lesão (raro)	ANA positivo em mais de 90%; histona positiva em cerca de 90%; outros anticorpos contra nDNA e ENA negativos	IFD e anticorpos contra histona na ausência de outros anticorpos nucleares altamente característicos
Doença mista do tecido conjuntivo	IgG nuclear ou banda lúpica na epiderme normal e/ou lesionada	Anticorpos de ANA pontilhados em mais de 95% e anticorpos contra RNP em mais de 90%	Sorologia e/ou IFD do núcleo diagnosticam para DMTC, LES ou ESP
Síndrome de Sjögren	Negativo	ANA positivo em cerca de 55%; anticorpos contra SS-A (Ro) em 43%-88%; SS-B (La) em 14%-60%; RF positivo	Resultados sorológicos positivos sustentam o diagnóstico
Esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia)	IgG nucleolar na epiderme em poucos casos; na maioria negativo	ANA (cerca de 85%) pontilhado ou nucleolar; anticorpos contra centrômero no CREST (70%-90%); anticorpos contra Scl-70 na esclerose difusa (45%) e na acroesclerose (15%-20%)	IFD de valor limitado; anticorpos contra centrômero são marcadores diagnósticos no CREST; anticorpos contra Scl-70 são marcadores diagnósticos na esclerodermia
Polimiosite/ dermatomiosite	Negativo	ANA geralmente positivo (mais de 80%); anticorpos contra Jo-1 em 30% na PM, 10% na DM; anticorpos contra SS-A (Ro) em 55% na PM/ esclerodermia de sobreposição; anticorpos contra Ku (Ki) em 10% na PM/ esclerodermia de sobreposição	Valor limitado, mas resultados sorológicos positivos suportam o diagnóstico
Artrite reumatoide	Negativo	ANA geralmente negativo ou título baixo; RF positivo em cerca de 90%; RNA positivo em cerca de 70%-90% e 95% dos casos de RF-negativo	Resultados sorológicos positivos suportam o diagnóstico

JDE, Junção dermoepidérmica; *IFD,* imunofluorescência direta; *DM,* dermatomiosite; *DNP,* proteína desoxirribonuclear; *ENA,* antígeno nuclear extraível; *LE,* lúpus eritematoso; *DMTC,* doença mista do tecido conjuntivo; *PCNA,* antígeno nuclear de proliferação celular; *PM,* polimiosite; *ESP,* esclerose sistêmica progressiva; *RNA,* anticorpos para antígeno nuclear associado à artrite reumatoide; *RF,* fator reumatoide; *LES,* lúpus eritematoso sistêmico.

Testes de triagem laboratorial das doenças do tecido conjuntivo

Os sinais e sintomas frequentemente associados à doença do tecido conjuntivo (fadiga, artralgia, febre e perda de peso) não são específicos das doenças autoimunes e ocorrem em muitas outras doenças. Isso torna o diagnóstico precoce e acurado difícil. A Mayo Medical Laboratories desenvolveu um perfil dos testes para Doenças do Tecido Conjuntivo para que o médico generalista possa avaliar os pacientes com sinais e sintomas compatíveis com uma doença do tecido conjuntivo em um quadro de baixa prevalência da doença. Ele fornece testes de acompanhamento imediatos, específicos da doença, naqueles pacientes com evidências sorológicas presumíveis da doença.

Essa abordagem algorítmica (Fig. 17-4) é mais eficiente do que uma série de testes que pode resultar em exames desnecessários para autoanticorpos específicos em amostras ANA-negativas ou amostras de título baixo para ANA. O painel de testes traz consigo um potencial maior de superdiagnosticar pacientes com autoimunidade benigna.

TESTES DE PRIMEIRA LINHA. O perfil para doença do tecido conjuntivo começa com os dois testes a seguir que são realizados em todos os casos:

1. **Anticorpos contra peptídios cíclicos citrulinados** — Anticorpos séricos contra peptídios cíclicos citrulinados (CCP) são bastante específicos para artrite reumatoide (AR), a doença do tecido conjuntivo mais comum. Diferente do teste para o

TESTES DE TRIAGEM LABORATORIAL PARA TECIDO CONJUNTIVO

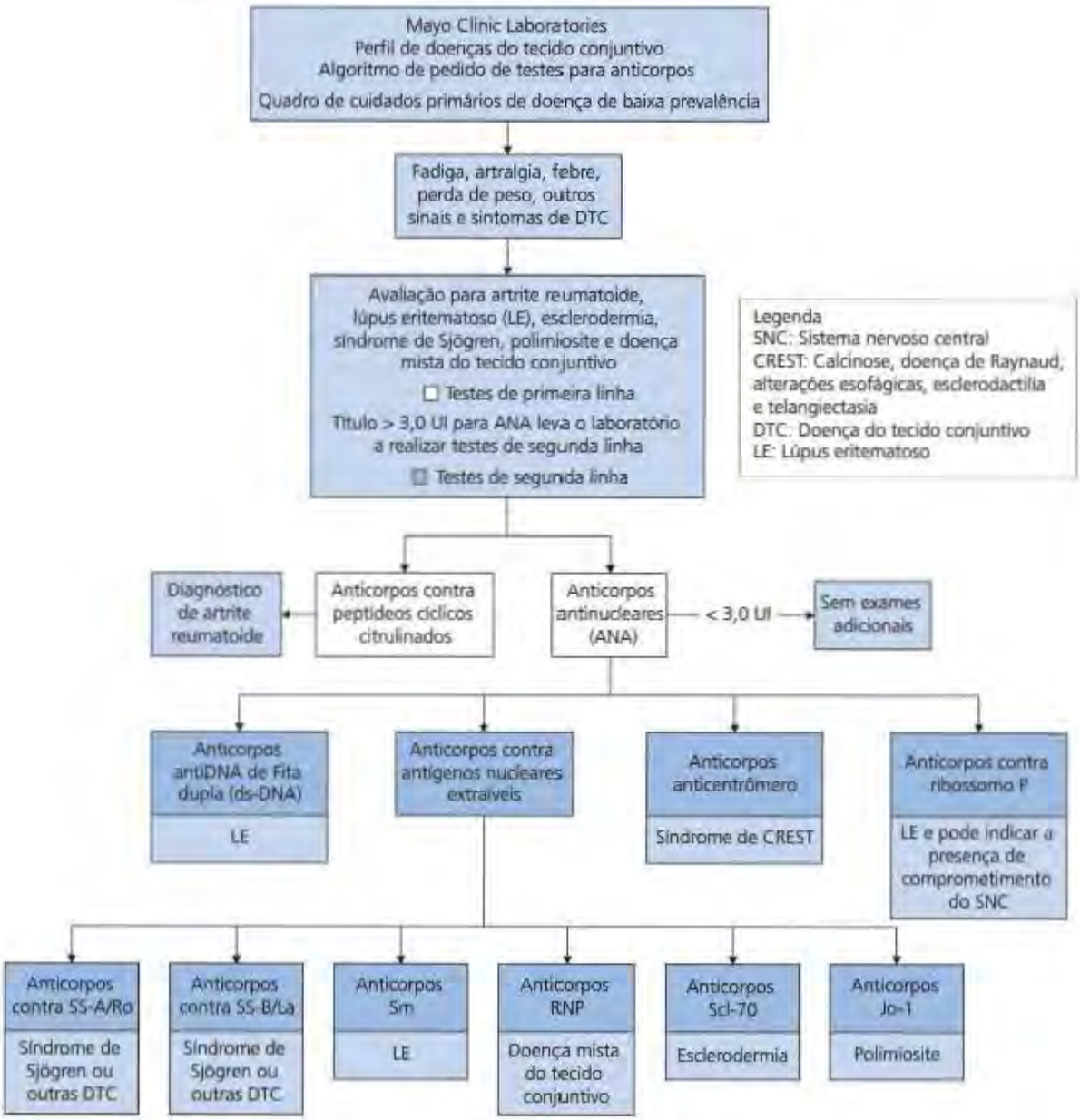


Figura 17-4

fator reumatoide, que possui baixa especificidade para a AR, o teste para anticorpos contra CCP provou ser confiável na diferenciação da AR das outras doenças do tecido conjuntivo. Esse exame não é um teste de triagem ideal, uma vez que ele é positivo em menos de 80% dos pacientes com AR, e os resultados negativos do teste não excluem de forma conclusiva a AR. Os testes altamente positivos para anticorpos CCP possuem um valor preditivo positivo muito alto para essa doença.

2. **Anticorpos antinucleares (ANAs)** — Um teste com resultado negativo para ANA é útil para a exclusão do lúpus eritematoso e da esclerodermia, as duas doenças do tecido conjuntivo mais comumente encontradas além da AR. Outros autoanticorpos específicos da doença raramente ocorrem no soro que apresenta resultado negativo ou que possui baixos níveis de reatividade aos ANA. O uso de um ponto de corte de 3,0 unidades internacionais para ANA permite a detecção de >90% dos soros com um autoanticorpo específico identificável nos testes de acompanhamento. Se o teste de triagem para ANA for > 3,0 unidades, testes de segunda linha são realizados para autoanticorpos específicos da doença adicionais.

TESTES DE SEGUNDA LINHA. O segundo nível de testes inclui os quatro componentes a seguir:

1. **Anticorpo contra DNA de fita dupla (dsDNA), IgG, soro (anti-dsDNA)** — Um teste com resultado positivo para anticorpos anti-dsDNA é encontrado em até 82% dos pacientes com lúpus eritematoso (LE) ativo. Os anticorpos anti-dsDNA são altamente específicos para o LE, o que torna esse teste útil para a confirmação do diagnóstico. Baixos níveis podem contribuir para reatividade falso-positiva. Os níveis de anti-dsDNA se correlacionam com a atividade da doença. Solicite-o como um exame de suporte para monitorar a atividade da doença. Anticorpos anti-dsDNA também são encontrados em 20% a 30% dos pacientes com síndrome de Sjögren, 20% a 25% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e em menos de 5% dos pacientes com esclerose sistêmica progressiva (ESP).
2. **Anticorpos contra antígenos nucleares extraíveis, no soro (ENA)** — Os anticorpos contra o grupo dos ENA consistem em seis autoanticorpos direcionados contra ribonucleoproteínas nucleares pequenas (snRNPs) e enzimas. Os autoanticorpos contra esses antígenos individuais são marcadores sorológicos importantes de doenças particulares do tecido conjuntivo.
   A. **Autoanticorpos contra SS-A/Ro, no soro (SS-A):** Anticorpos contra SS-A ocorrem com frequência variável em diversas doenças do tecido conjuntivo, incluindo síndrome de Sjögren, LE e AR. Quando presentes de forma isolada ou com anticorpos SS-B, o achado desse autoanticorpo é consistente com a síndrome de Sjögren. Os anticorpos SS-A são encontrados em aproximadamente 60% dos pacientes com síndrome de Sjögren e 35% dos pacientes com LES.
   B. **Autoanticorpos contra SS-B/La, no soro (SS-B):** Anticorpos contra SS-B raramente ocorrem isolados e são encontrados com maior frequência no soro que contém anticorpos contra SS-A. O anticorpo contra SS-B (La) é visto em 30% a 60% dos casos de síndrome de Sjögren e é específico se for o único anticorpo ENA presente; 15% a 25% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e 5% a 10% dos pacientes com esclerose sistêmica progressiva também possuem esse anticorpo.
   C. **Autoanticorpos contra Sm, no soro (Sm):** Anticorpos contra o antígeno Sm são altamente específicos para o LES. O teste para anticorpos Sm não possui sensibilidade; e esse autoanticorpo é detectável em apenas aproximadamente 30% dos pacientes com LES documentado. A presença de anticorpos contra Smith (Sm) está frequentemente associada à doença renal.
   D. **Autoanticorpos contra U(1) RNP, no soro (U1RNP):** Anticorpos contra U1RNP ocorrem em diversas e diferentes doenças do tecido conjuntivo, incluindo a doença mista do tecido conjuntivo e o LES. O achado de anticorpos contra U1RNP na ausência de anticorpos contra ds-DNA e anticorpos contra outras ENAs é consistente com o diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo. Anticorpos contra U1RNP têm sido relatados em 71% a 100% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo.
   E. **Autoanticorpos contra Scl-70, no soro (Scl-70):** Anticorpos contra Scl-70 reagem com a enzima DNA topoisomerase I e são altamente específicos para a esclerodermia. Anticorpos contra Scl-70 têm sido relatados em aproximadamente 40% dos pacientes com esclerodermia. A presença de anticorpos contra Scl-70 é consistente com o diagnóstico de esclerodermia e indica um risco aumentado de comprometimento sistêmico, incluindo fibrose pulmonar.
   F. **Autoanticorpos contra Jo-1, no soro (Jo-1):** Anticorpos contra Jo-1 são altamente específicos para polimiosite, mas ocorrem em apenas aproximadamente 20% dos pacientes com polimiosite. A presença de anticorpos contra Jo-1 também é encontrada em pacientes com dermatomiosite ou miosite associada à outra doença reumática. O achado de anticorpos contra Jo-1 indica um risco aumentado de doença grave com comprometimento pulmonar e fibrose.
3. **Anticorpos contra o centrômero, IgG, no soro** — Os anticorpos contra centrômero demonstram um padrão ANA específico, que está presente em 80% a 90% dos indivíduos com esclerodermia, variante CREST. O padrão também é visto em 30% dos pacientes com fenômeno de Raynaud; 12% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, esclerodermia difusa, fibrose pulmonar intersticial e cirrose biliar primária; e em uma pequena porcentagem dos pacientes com LES e AR.
4. **Anticorpos contra Ribossomo P, IgG, no soro** — Os autoanticorpos que reagem com ribossomos citoplasmáticos são altamente específicos para lúpus eritematoso sistêmico. Anticorpos contra ribossomo P são encontrados em aproximadamente 12% dos pacientes com LES e em 90% dos pacientes com psicose lúpica; o título geralmente aumenta mais de cinco vezes durante e antes as fases ativas de psicose.

LÚPUS ERITEMATOSO

Classificação clínica (Tabelas 17-5 e 17-6)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica de origem desconhecida, caracterizada pela produção de diversos tipos de autoanticorpos que, através de mecanismos imunes em vários tecidos, causam diversas combinações de sinais clínicos, sintomas e anormalidades laboratoriais. A história natural do LES é caracterizada por episódios de recaídas, exacerbações e remissões. A consequência é altamente variável, e vai da remissão ao óbito.

A prevalência do LES na América do Norte e norte da Europa é cerca de 40 por 100.000 habitantes. Parece haver uma incidência maior em negros e hispânicos. Mais de 80% dos casos ocorrem em mulheres durante os anos de fertilidade.

Tabela 17-5 *American College of Rheumatology*: Critério Revisado de 1997 para a Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico*

Definição	Critério
1. Erupção cutânea malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as proeminências malares, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais
2. Erupção cutânea discoide	Trechos eritematosos elevados com descamação ceratótica aderente e obstrução folicular; uma cicatrização atrófica pode ocorrer nas lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea como resultado de reação não usual à luz do sol, pela história do paciente ou observação médica.
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente sem dor, observada pelo médico
5. Artrite	Artrite não erosiva que compromete duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por sensibilidade, edema ou efusão
6. Serosite	(a) Pleurite — história convincente de dor pleural ou atrito ouvida pelo médico ou evidência de efusão pleural. **ou** (b) Pericardite — documentada pelo ECG ou atrito pericárdico ou evidência de efusão pericárdica
7. Doença renal	(a) Proteinúria persistente maior que 0,5 g ao dia ou maior que 3+ se a quantificação não foi realizada **ou** (b) Cilindros celulares — podem ser eritrócitos, hemoglobina, granular, tubular ou misto
8. Doença neurológica	(a) Convulsões — na ausência de substâncias indutoras ou desarranjos metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desbalanço de eletrólitos) **ou** (b) Psicose — na ausência de substâncias indutoras ou desarranjos metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desbalanço de eletrólitos)
9. Doença hematológica	(a) Anemia hemolítica — com reticulocitose **ou** (b) Leucopenia — menos de 4.000/mm³ total em duas ou mais ocasiões **ou** (c) Linfopenia — menos de 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões **ou** (d) Trombocitopenia — menos de 100.000/mm³ na ausência de substâncias indutoras
10. Doença imunológica	(a) Anti-DNA: anticorpo contra DNA nativo com título anormal **ou** (b) Anti-Sm: presença de anticorpo contra antígeno nuclear Sm **ou** (c) Achado positivo de anticorpos antifosfolípides baseado em (1) um nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, (2) um resultado de teste positivo para lúpus anticoagulante usando um método padrão, ou (3) um teste sorológico falso-positivo para sífilis sabido como positivo por pelo menos 6 meses e confirmado pela imobilização *Treponema pallidum* ou teste de absorção de anticorpo de treponema fluorescente; métodos padrões devem ser utilizados no teste da presença de antifosfolípides
11. Anticorpo antinuclear	Um título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou um ensaio equivalente em qualquer ponto do tempo na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do "lúpus induzido por droga"

De Hochberg MC: *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997. PMID: 9324032
*O diagnóstico proposto é baseado em 11 critérios. Com o propósito de identificar pacientes em estudos clínicos, pode-se dizer que uma pessoa possui lúpus sistêmico eritematoso se quatro ou mais dos 11 critérios estiverem presentes, serial ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação.

Os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) para o LES foram atualizados em 1997 (www.rheumatology.org) (Tabela 17-5). Acredita-se que a presença de quatro ou mais entre os 11 parâmetros, de forma seriada ou simultaneamente, é compatível com o diagnóstico de LE. Esses critérios em uma forma modificada estão ilustrados na Figura 17-5.

Existem diversas formas (subgrupos) de lúpus eritematoso cutâneo (Tabela 17-6).

Tabela 17-6 Classificação do Lúpus Eritematoso Cutâneo

Tipo	Formas clínicas	Características clínicas e laboratoriais	Características histológicas
LED, 15%-20%*	Localizado Generalizado (lesões acima e abaixo do pescoço) Hipertrófico	Geralmente localizado, crônico, lesão cicatricial nas regiões da cabeça ou pescoço ou ambos que duram meses a anos Geralmente sem doença extracutânea (5% dos pacientes desenvolvem LES) Anticorpos antinucleares ocasionalmente presentes em título baixo; anticorpos anticitoplasmáticos não presentes Anticorpos contra dsDNA raramente presentes Depósitos subepidérmicos de imunoglobulina comumente encontrados nas lesões (75%), mas raramente presentes na pele não afetada A ocorrência simultânea de lúpus eritematoso sistêmico grave e nefrite é rara	Degeneração hidrópica da camada de células basais epidérmicas com atrofia epidérmica focal Denso infiltrado de células mononucleares na porção superior da derme, e nas regiões periapendicial e perivascular que se estendem para a porção mais profunda da derme
LECS, 10%-15%*	Papuloescamoso (psoriasiforme), 8% Anular, policíclico, 5%*	Geralmente espalhado, lesões sem cicatriz com descamação associada, despigmentação e telangiectasias na face, no pescoço, na porção superior e extensora do braço (distribuição fotossensível) que dura semanas a meses; lesões geralmente agravadas pela exposição ao sol Geralmente associada à doença extracutânea, mas doença renal grave ou do sistema nervoso central não são comuns Anticorpos antinucleares e anticitoplasmáticos frequentemente presentes (60% dos pacientes) Anticorpos contra dsDNA presentes em baixa concentração no soro em 30% dos pacientes; hipocomplementenemia rara HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3 significativamente elevados Depósitos subepidérmicos de imunoglobulina presentes em apenas 50% das lesões e 30% da pele não comprometida	Alterações hidrópicas marcantes ao longo da camada de células basais epidérmicas Infiltrado moderado de células mononucleares apenas na derme superficial Atrofia pilossebácea, hiperceratose; a coloração de IF direta revela depósitos de IgG discretos e pontilhados no citoplasma das células basais, associado a anticorpos contra Ro/SS-A
LE cutâneo agudo, 30%-50%*	Lesões eritematosas localizadas e infiltradas (áreas malares da face — erupção cutânea em borboleta) Eritema infiltrado extenso (face, couro cabeludo, pescoço, porção superior do tórax, ombros, região extensora dos braços, dorso das mãos)	Transitório (horas a dias) Doença multissistêmica geralmente presente; doença renal comum Anticorpos antinucleares geralmente presentes Anticorpos anti-dsDNA presentes em 60%-80% dos pacientes, geralmente em alta concentração; hipocomplementenemia comum Depósitos subepidérmicos de imunoglobulina comumente encontrados na pele lesionada (> 95%) e não lesionada exposta (75%)	Alterações hidrópicas ao longo da camada basal epidérmica Infiltrado de células mononucleares escasso e edema na derme superior

Modificado de Gilliam JN, Sontheimer RD: *J Am Acad Dermatol* 4:471, 1981 PMID: 7229150; and Valesk JE *et al.*: *J Am Acad Dermatol* 27:194, 1992.
*Porcentagem de incidência estimada no lúpus eritematoso sistêmico.
dsDNA, DNA de fita dupla.

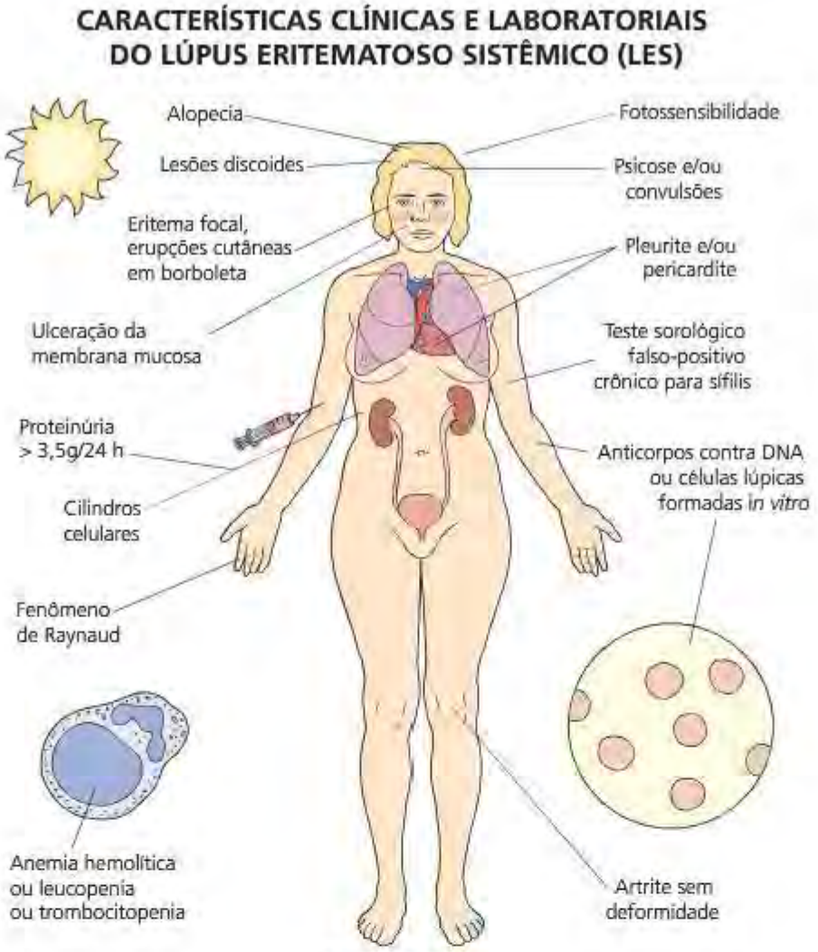


Figura 17-5

Subgrupos de lúpus eritematoso cutâneo

Tentativas foram feitas para agrupar pacientes em subgrupos, de forma a definir grupos mais homogêneos, com um curso ou resposta ao tratamento previsível. Subgrupos de LE foram definidos pelas manifestações cutâneas presentes em algumas formas na maioria dos pacientes com lúpus. A classificação na Tabela 17-5 divide o LE cutâneo em três tipos com base na aparência clínica da lesão cutânea: LE cutâneo crônico (LE discoide cicatricial [LED]), LE cutâneo subagudo (LECS) e LE cutâneo agudo (LEA). Uma comparação dos achados laboratoriais nesses subgrupos é mostrada na Tabela 17-7.

Uma visão geral sobre as síndromes do lúpus aparece na Figura 17-6.

Tabela 17-7 Comparação de Achados Laboratoriais nos Subgrupos Cutâneos de Lúpus Eritematoso

Achado	LED (%)	LECS (%)	LEA (%)
Título ANA (≥1:160)	4	63	98
Anti-dsDNA	Raros	30	60-80
VHS maior que 30	Poucos	59	90
Preparação de célula LE	2	55	80
C3 ou CH50 baixo	Raros	Raros	90
Contagem de leucócitos menor que 4.000/mm³	7	19	17
Fator reumatoide teste do látex positivo	15	19	37
Nível baixo de hemoglobina	Poucos	15	50
VDRL biológico falso-positivo	Poucos	7	22
Imunofluorescência direta e o teste de banda lúpica			
Lesão	90	60	95
Normal exposta ao sol	0	46	75
Normal não exposta ao sol	0	26	50

ANA, Anticorpos antinuclear; *VHS*, velocidade de hemossedimentação; *LE*, lúpus eritematoso; *VDRL*, *Venereal Diseases Research Laboratories* (teste).

VISÃO GERAL DAS SÍNDROMES DO LÚPUS: PERFIL DE AUTOANTICORPOS E MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

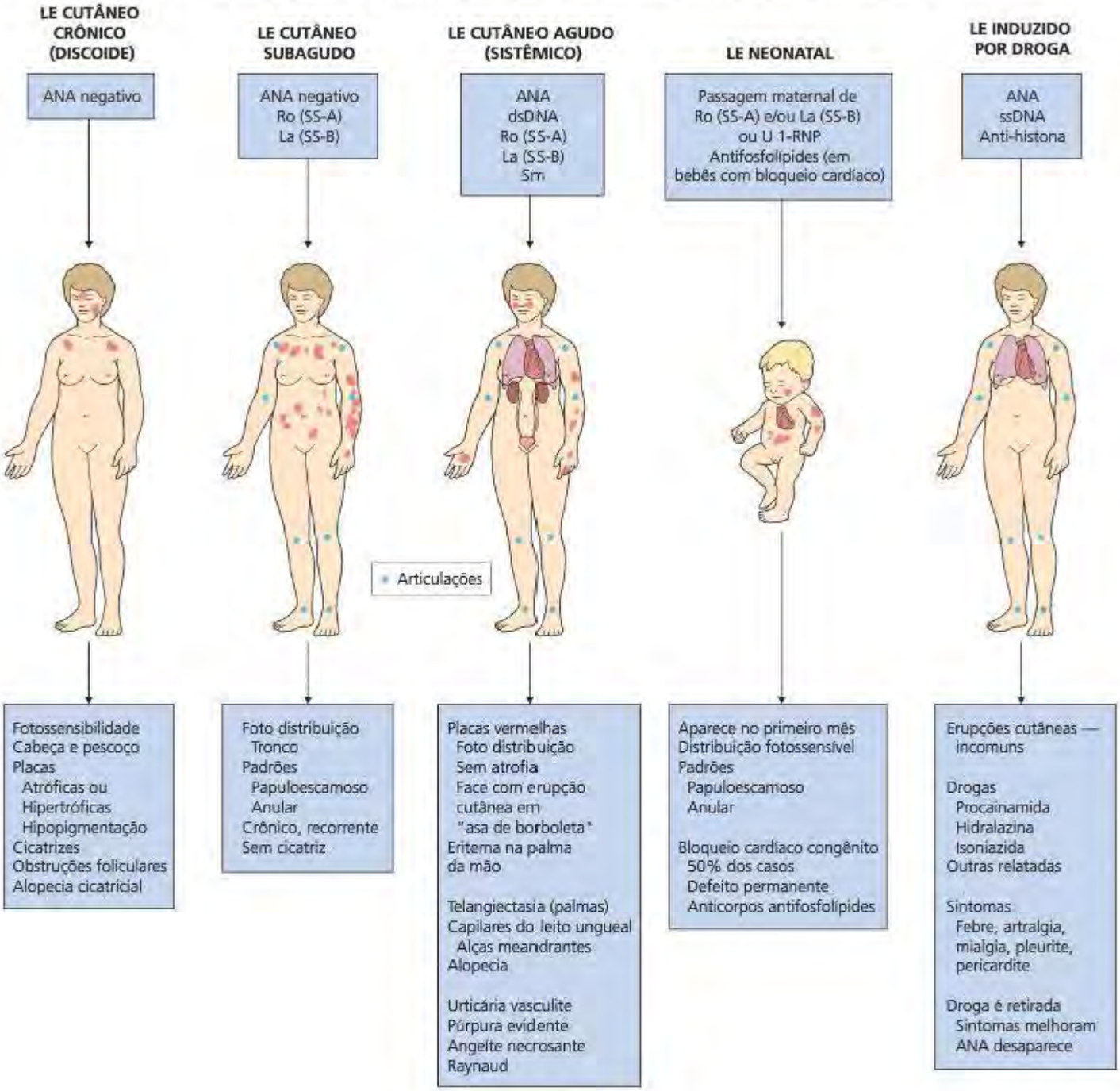


Figura 17-6

Lúpus eritematoso cutâneo crônico (lúpus eritematoso discoide)

Os pacientes com lúpus eritematoso discoide (LED) possuem uma baixa incidência de doença sistêmica. A doença é mais comum em mulheres, e possui um pico de incidência na quarta década de vida. Menos de 2% dos pacientes com LED desenvolvem a doença antes dos 10 anos de idade. O trauma e a exposição à luz ultravioleta (UVB) podem iniciar e exacerbar as lesões. Existem diversas variações clínicas (Tabela 17-6).

A manifestação mais comum é a lesão do tipo LED. As lesões são fortemente demarcadas e podem ser circulares, o que deu origem ao termo *discoide* (ou semelhante a um disco). A face e couro cabeludo são as áreas mais comumente afetadas, mas as lesões podem ocorrer em qualquer superfície corporal. As lesões são geralmente distribuídas assimetricamente e iniciam como placas assintomáticas, bem definidas, elevadas, eritematosas a violáceas, de 1 a 2 cm, de superfície plana com descamação firmemente aderida (Fig. 17-7). A descamação penetra nos orifícios dos folículos pilosos. Descamar a lesão revela uma superfície inferior que possui a aparência de um carpete penetrado por várias tachas de tapeçaria; ela é denominada descamação em tacha de tapeçaria (Fig. 17-8). A descamação em tacha de tapeçaria é mais aparente na face e no couro cabeludo onde os orifícios foliculares são maiores.

A atrofia ocorre tanto na epiderme quanto na derme. A atrofia epidérmica ocorre precocemente e confere à superfície uma aparência branca e lisa ou enrugada. A hipopigmentação é particularmente desfigurante para os negros (Fig. 17-9). As obstruções foliculares podem ser proeminentes (Figs. 17-10 e 17-11). Essas lesões duram meses e podem melhorar espontaneamente ou progredir com atrofia adicional, finalmente formando cicatrizes deprimidas hipocrômicas ou acrômica e lisas ou hiperpigmentadas com telangiectasias e alopecia cicatricial. Ocasionalmente as placas se tornam espessas (LED hipertrófico ou verrucoso). O LED pode cobrir grandes áreas da face e causar desfiguração. As características laboratoriais e histológicas são descritas nas Tabelas 17-6 e 17-7. A presença de anti-ssDNA ocorre com doença ativa disseminada.



Figura 17-8 LE cutâneo crônico (LE discoide). Descamação tipo tacha de tapeçaria criada por obstruções de queratina que penetram profundamente no folículo piloso.



Figura 17-7 LE cutâneo crônico (LE discoide). Uma lesão inicial. Placa bem definida, elevada, de superfície plana, com descamação aderente.



Figura 17-9 O LE discoide é mais comum em negros. As lesões hipopigmentadas típicas são desfigurantes.

LE CUTÂNEO CRÔNICO (LE DISCOIDE)



Figura 17-10 **A,** Lesões com meses de duração são hipopigmentadas e atróficas. **B,** Visão mais próxima de uma lesão do paciente em **A**. A placa esteve presente por meses. Há hipopigmentação e obstrução folicular proeminente.



Obstrução folicular proeminente em uma placa de LE discoide localizada no couro cabeludo.

Alopecia cicatricial no couro cabeludo; fase final da doença. As estruturas foliculares foram substituídas por tecido cicatricial.

Figura 17-11

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) se intercala entre o espectro clínico do LED crônico destrutivo e o eritema do LE agudo cutâneo. Entretanto, o LECS pode estar associado ao espectro completo de fenômenos associados ao LE (Tabela 17-6). Assim como no LED, as lesões individuais do LECS podem durar meses; ao contrário do LED, elas curam sem cicatriz. A maioria dos pacientes com LECS são mulheres brancas. O LECS pode ser induzido por diversas drogas, mais notavelmente a hidroclorotiazida e os bloqueadores de canais de cálcio.

Duas variedades morfológicas são o padrão papuloescamoso (Fig. 17-12) e o padrão anular policíclico (Fig. 17-13). Ambos ocorrem mais frequentemente no tronco; o primeiro predomina. As lesões se espalham pelas articulações dos dedos, região interna dos braços, axilas e região lateral do tronco. Elas são raramente vistas abaixo da cintura. Uma sutil hipopigmentação cinza e telangiectasias são frequentemente vistas no centro das lesões anulares, delimitada por eritema e uma descamação superficial. Obstrução folicular, hiperceratose aderente, cicatriz e atrofia dérmica que são características do LED não são características proeminentes do LECS. A hipopigmentação e a telangiectasia se tornam mais evidentes conforme as lesões individuais melhoram. A hipopigmentação desaparece após muitos meses, mas a telangiectasia pode persistir. A doença tende a ser crônica e recorrente, durando anos. O LECS e os anticorpos contra Ro/SS-A têm sido associados à terapia com hidroclorotiazida.

As outras manifestações dermatológicas são a fotossensibilidade (52% a 85%), telangiectasias periungueais (22% a 51%), LE discoide (19% a 35%) e vasculite (12%). As manifestações sistêmicas (artrite/artralgia [43% a 74%], doença renal [11% a 19%], serosite [12%] e sintomas do sistema nervoso central [SNC, 6% a 19%]) não são graves e seguem um curso benigno.

As características laboratoriais e histológicas do LECS estão descritas nas Tabelas 17-6 e 17-7. Os anticorpos contra Ro/SS-A estão presentes em 29% dos pacientes.

LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO SUBAGUDO



Figura 17-12 Padrão papuloescamoso. As lesões são confinadas às áreas expostas na metade superior do corpo.

LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO SUBAGUDO



Figura 17-13 Padrão anular policíclico. As placas anulares possuem uma borda eritematosa descamativa, a área central é hipopigmentada e a erupção está confinada ao dorso e às mãos.

Lúpus eritematoso sistêmico

VISÃO GERAL DO LES

Uma visão geral do LES pode ser acessada no *National Guideline Clearinghouse* (www.guideline.gov).

DEFINIÇÃO. O lúpus eritematoso sistêmico é uma síndrome caracterizada pela diversidade clínica, pelas alterações na atividade da doença ao longo do tempo, pelos achados imunológicos aberrantes e, especialmente, pela presença de anticorpos antinucleares (ANA).

EPIDEMIOLOGIA. A prevalência do LES no mundo é de 4 a 250 por 100.000. Cerca de 90% dos pacientes são mulheres. A incidência é mais frequente em mulheres com idade entre 15 e 25 anos.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A apresentação clínica varia entre diferentes pacientes, e em um único paciente a atividade da doença varia com o tempo. Sintomas gerais como fadiga e febre são comuns. A maioria dos pacientes tem artralgia, sobretudo nas mãos. Cerca de 50% dos pacientes têm características cutâneas, como, por exemplo, erupção cutânea em "asa de borboleta" e lúpus discoide, bem como fotossensibilidade; enquanto 33% dos pacientes apresentam ulcerações orais. Aproximadamente 50% dos pacientes têm nefropatia, que varia de proteinúria leve e hematúria microscópica à insuficiência renal terminal. Cerca de 20% a 40% dos pacientes apresentam pleurite. Pneumonite aguda e alveolite fibrosante crônica são relativamente raros.

A pericardite é de certa forma mais incomum do que a pleurite. Alterações nas ondas T no eletrocardiograma (ECG) são comuns. A depressão e a dor de cabeça são os sintomas neuropsiquiátricos mais comuns. Crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e psicose orgânica são raras. A neuropatia periférica é observada em cerca de 10% dos pacientes, e aproximadamente 10% apresentam complicações tromboembolíticas ou hemorrágicas no encéfalo. Os linfonodos podem aumentar em tamanho, especialmente quando a doença está ativa. Há o risco de perda fetal no primeiro e segundo trimestres e de nascimento prematuro.

ACHADOS LABORATORIAIS. Os achados laboratoriais são variados e podem incluir os seguintes:

- A velocidade de hemossedimentação (VHS) está geralmente elevada; o valor da proteína C-reativa (PCR) é frequentemente normal.
- Anemia leve a moderada é comum. Uma anemia hemolítica evidente é vista em menos de 10% dos pacientes.
- Leucocitopenia (linfocitopenia) está geralmente presente.
- Trombocitopenia leve está tipicamente presente.
- Anticorpos antinucleares são encontrados em mais de 90% dos pacientes.
- Anticorpos contra ácidos desoxirribonucleicos (DNA) são encontrados em 50% a 90% dos pacientes.
- Hipergamaglobulinemia policlonal está geralmente presente.
- Valores diminuídos do complemento (C3 e C4) são encontrados.
- Anticorpos antifosfolípides estão presentes.
- Proteinúria, hematúria microscópica e *clearance* de creatinina diminuído estão presentes.

DIAGNÓSTICO. Não há um único sintoma ou achado que seja, em si, suficiente para a elaboração do diagnóstico. Quando há suspeita de LES, as investigações laboratoriais básicas são as seguintes:

- Contagem de glóbulos brancos e hemácias
- Contagem de plaquetas
- Velocidade de hemossedimentação
- Mensuração dos anticorpos antinucleares
- Exame da urina com fitas reagentes (glicose, proteínas etc.) e urinálise

O diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos, nos achados laboratoriais e nos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR), 1997 (Tabela 17-5). O paciente deve ser encaminhado a um especialista para a confirmação do diagnóstico.

TRATAMENTO. O tratamento é sempre individual e depende das manifestações da doença e sua atividade. Não há necessidade de tratamento somente com base nos achados imunológicos. Os pacientes devem ser encorajados a evitar a exposição solar e a usar protetores solares.

As drogas mais importantes usadas no tratamento do LES são as seguintes:

- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais
- Hidroxicloroquina
- Corticosteroides
- Drogas imunossupressoras (p. ex., azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato)

A hidroxicloroquina e os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais são utilizados no tratamento dos sintomas leves, como, por exemplo, manifestações cutâneas e artralgia. Quando a resposta é insuficiente ou quando o paciente apresenta fadiga ou febre, uma dose baixa de corticosteroides (prednisolona 5 a 7,5 mg/dia) pode ser adicionada. No tratamento da pleurite ou pericardite, quantidades maiores de corticosteroides (cerca de 30 mg de prednisolona ao dia) são usadas. Para o tratamento dos sintomas graves do sistema nervoso central (SNC) e glomerulonefrite grave, trombocitopenia e anemia hemolítica, doses maiores de corticosteroides e outras drogas imunossupressoras são usadas.

O diagnóstico diferencial entre uma infecção e uma exacerbação do LES é de extrema importância. Outras drogas que o paciente pode precisar, como, por exemplo, o tratamento anti-hipertensivo, devem ser lembradas.

Se houver sinais de manifestações renais, o paciente deve ser encaminhado a um nefrologista para biopsia renal. Os pacientes com LES são geralmente alérgicos a uma variedade de antibióticos, especialmente as sulfonamidas.

As principais causas de morbidade e mortalidade e os principais parâmetros imunológicos no LES foram analisados em 1.000 pacientes (relação mulher para homem de 10:1) em um estudo multicêntrico de cinco anos. A Tabela 17-8 mostra as frequências

das principais manifestações clínicas do LES durante o estudo de cinco anos.

Esteroides orais foram utilizados em 65,2% dos pacientes, agentes antimaláricos em 40,2%, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais em 28,4%, antiagregantes plaquetários (principalmente aspirina) em 13,6%, azatioprina em 13,1%, pulsos de ciclofosfamida em 8,5%, ciclofosfamida oral em 7,4% e anticoagulantes (heparina, varfarina ou Coumadin) em 6,9% dos pacientes.

As causas mais frequentes de óbito foram o LES ativo (28,9%), infecções (28,9%) e tromboses (26,7%). A maioria dos pacientes que morreram de LES ativo apresentou doença multissistêmica progressiva frequente. As infecções mais frequentes foram sepse bacteriana de origens pulmonar (8,9%), abdominal (8,9%) e urinária (6,7%). Uma probabilidade de sobrevivência de 95% aos cinco anos foi encontrada.

DOENÇA CUTÂNEA

A erupção cutânea do LES consiste em placas superficiais a infiltradas, não pruriginosas, eritematosas a violáceas; elas ocorrem primeiramente nas áreas expostas ao sol da face, tórax, ombros, porção extensora dos braços e dorso das mãos (Fig. 17-14). Pode haver descamação fina na superfície, mas a atrofia não acontece. As placas eritematosas superficiais podem durar alguns dias, tornar-se mais intensas conforme a atividade da doença aumenta e desaparecer com a melhora dos sintomas sistêmicos. As placas mais induradas e urticariformes, permanecem relativamente fixas em formato e podem persistir por meses. A erupção cutânea clássica em formato de "asa de borboleta" (Fig. 17-15) sobre as áreas malar e nasal ocorre em 10% a 50% dos pacientes com LES, mas não é a apresentação cutânea mais comum.

Tabela 17-8 Manifestações Clínicas Relacionadas ao LES

Manifestação do LES	Porcentagem
Artrite	41,3
Erupção cutânea malar	26,4
Nefropatia	22,2
Fotossensibilidade	18,7
Febre	13,9
Comprometimento neurológico	13,6
Fenômeno de Raynaud	13,2
Serosite	12,9
Trombocitopenia	9,5
Úlceras orais	8,9
Trombose	7,2
Livedo reticular	5,5
Lesões discoides	5,4
Lesões cutâneas subagudas	4,6
Miosite	4,0
Anemia hemolítica	3,3

Adaptado de Cervera R: *Medicine* 78(3):167-175, 1999. PMID: 10352648

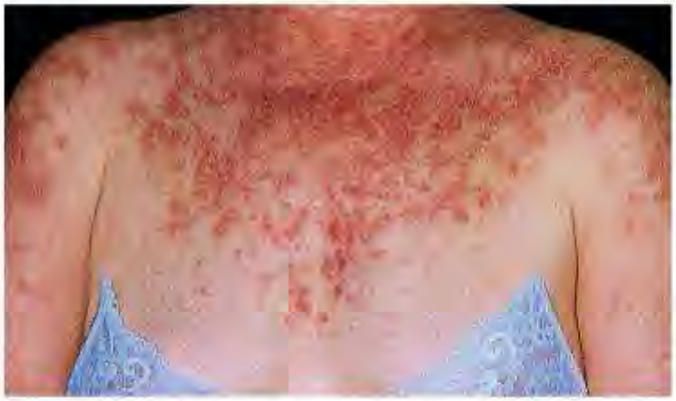


Figura 17-14 A exposição ao sol produz uma erupção não pruginosa e descamativa que não se torna atrófica.



Figura 17-15 LE cutâneo agudo (LE sistêmico). A erupção cutânea em "asa de borboleta" clássica ocorre em 10% a 50% dos pacientes com LE agudo.

Outros sinais cutâneos do lúpus eritematoso

TELANGIECTASIAS. As telangiectasias são uma característica proeminente de doença do tecido conjuntivo. As telangiectasias ocorrem na palma das mãos e dedos e associadas ao eritema palmar; elas se assemelham às observadas na doença hepática e gravidez (Figs. 17-16 e 17-17). Telangiectasias pequenas e lineares são um achado frequente no LES. Usando a técnica do oftalmoscópio descrita mais à frente neste capítulo, a microscopia capilar periungueal revela alças capilares sinuosas e tortuosas em 53% dos pacientes com LES. Geralmente, alguma desorganização do padrão capilar está presente, mas áreas avasculares são raras e os capilares não estão aumentados (Fig. 17-31).

ALOPECIA. A alopecia é uma das principais características do LES e ocorre em mais de 20% dos casos. Ocorrem tanto a alopecia cicatricial quanto a não cicatricial. A perda capilar não cicatricial ocorre mais frequentemente no LES, e a alopecia cicatricial é mais comum no LED. Na alopecia não cicatricial, o couro cabeludo pode apresentar áreas focais ou difusas de eritema e descamação similares à vista na dermatite seborreica. O cabelo, especialmente na região frontal, torna-se áspero e seco. O cabelo frágil e malformado se quebra, deixando trechos de cabelos curtos e difíceis de manusear, chamado de cabelo do lúpus. No LES o couro cabeludo e o cabelo eventualmente se tornam normais, conforme a atividade da doença diminui.

URTICÁRIA. A incidência relatada de urticária ou de lesões semelhantes à urticária com LE varia entre 7% e 28%. A urticária é o sinal apresentado em aproximadamente 5% dos casos. Clinicamente, as lesões podem ser indistinguíveis das urticas típicas; mas diferente das urticas normais, elas geralmente são não pruriginosas, persistem dias e permanecem relativamente fixas quanto a sua localização. Essa apresentação clínica é típica da urticária vasculite. Na maioria dos casos, uma biopsia revela vasculite necrosante, e o teste de banda lúpica é geralmente positivo. Assim, as lesões urticariformes são provavelmente um resultado de deposição de imunocomplexos em vez de uma manifestação de alergia.

FENÔMENO DE RAYNAUD. O fenômeno de Raynaud é outro critério diagnóstico principal para o LES. Ele ocorre em 20% ou mais dos pacientes com LES e pode preceder outros sinais e sintomas do LES em meses ou anos. A progressão para a ulceração dos dedos é mais comum na esclerodermia.



Figura 17-16 LE sistêmico. Em contraste com a dermatomiosite, o eritema e a telangiectasia poupam as articulações dos dedos.



Figura 17-17 LE sistêmico. O eritema e a telangiectasia podem aparecer na região palmar.

Diagnóstico e manejo do lúpus eritematoso cutâneo

O lúpus é uma doença incomum que foi descrita extensivamente na literatura médica e na imprensa leiga. Alguns pacientes estão familiarizados com o termo e temem o pior quando são informados sobre o diagnóstico. Eles devem ser tranquilizados de que a doença na maioria dos pacientes pode ser controlada com a terapia existente, mas que avaliações periódicas clínicas e laboratoriais são necessárias para monitorar a atividade da doença.

A administração consiste em definir o tipo de subgrupo cutâneo, realizar o exame físico para documentar os sintomas sistêmicos, obter um painel de exames sanguíneos relevantes como base para o diagnóstico e posterior comparação à medida que a atividade da doença muda, obter uma biopsia da pele lesionada para estudos histológicos de rotina e imunofluorescência direta (IFD) e, se apropriado, obter uma amostra de biopsia da pele não lesionada para imunofluorescência (IFD) e tratamento tópico e/ou sistêmico. Uma discussão sobre o manejo dos sintomas sistêmicos vai além do escopo deste livro.

ESTUDOS LABORATORIAIS. Uma compilação de alguns dos estudos utilizados para a avaliação do LE está listada no Quadro 17-1. Os pacientes com LE cutâneo crônico, mas sem evidência de doença sistêmica devem passar por avaliação semelhante para documentação, porque um pequeno número desses pacientes pode posteriormente desenvolver o LES. Uma comparação entre os achados laboratoriais nos subgrupos cutâneos do LE é encontrada na Tabela 17-7. Alterações nos valores de alguns desses exames podem refletir alterações na atividade da doença.

ANTICORPOS ANTINUCLEARES E ANTICITOPLASMÁTICOS. A produção de anticorpos antinucleares e anticitoplasmáticos é uma característica fundamental do LE. Inúmeros e diversos anticorpos são produzidos e a maioria dos laboratórios tem acesso a centros que podem dosar os anticorpos listados na Tabela 17-3. A dosagem desses anticorpos fornece informações valiosas para o diagnóstico e prognóstico. A mensuração quantitativa de alguns desses anticorpos, como, por exemplo, antiDNA de dupla hélice, pode ser realizada, e alterações nos níveis auxiliam na determinação da atividade da doença.

A mensuração dos ANA foi o primeiro teste disponível para aferição direta dos anticorpos antinucleares de forma qualitativa e quantitativa. O teste é positivo na grande maioria dos pacientes com LE (Tabelas 17-2, 17-4 e 17-6), sendo um exame de triagem importante.

O teste de ANA é um exame não específico que detecta diversos tipos de anticorpos antinucleares. A significância do título varia entre laboratórios diferentes, mas geralmente acredita-se que títulos abaixo de 1:16 são negativos, enquanto títulos acima de 1:64 indicam LES possível. Títulos extremamente altos como 1:32.000 podem ser encontrados. Infelizmente o nível do título ou mudança do título não tem sido um indicador confiável da atividade da doença.

PADRÕES DE ANTICORPO ANTINUCLEAR. O padrão dos ANA pode correlacionar com anticorpos específicos, mas a interpretação dos padrões deve ser feita apenas por especialistas (Fig. 17-3).

BIOPSIA DA PELE. Uma biopsia das lesões cutâneas fornece importante informação de diagnóstico. As características histológicas estão listadas na Tabela 17-6.

Teste de banda lúpica. O termo teste de banda lúpica (TBL) se refere ao exame de imunofluorescência direta da pele normal protegida do sol, pele normal exposta ao sol e pele lesionada. Depósitos de uma ou mais imunoglobulinas são encontrados na junção dermoepidérmica e nas paredes dos vasos dérmicos dos pacientes com LED, LECS e LES. A imunofluorescência direta pode ser útil quando o diagnóstico está em questão. O teste para anticorpos tem reduzido a necessidade do teste de imunofluorescência direta.

PROTETORES SOLARES. A fotossensibilidade é um fator importante em todos os tipos de LE cutâneo. A luz solar no espectro da ultravioleta B (UVB) e ultravioleta A (UVA) pode induzir e exacerbar todas as formas de lúpus eritematoso. Os pacientes devem evitar exposição direta à luz solar, particularmente durante o verão e entre os horários das 10 às 15 horas, assim como exposição através do vidro da janela. Os protetores solares de amplo espectro com um fator de proteção de valor máximo (superior a 15) que bloqueiem a luz UVB e UVA devem ser aplicados se a exposição ao sol não puder ser evitada. Os protetores solares que contêm óxido de zinco e dióxido de titânio bloqueiam a luz UVB e UVA. Os pacientes devem ser encorajados a aplicar o protetor solar como um procedimento de rotina após o banho matinal durante os meses de verão.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS. Os corticosteroides tópicos são os agentes de primeira escolha para todas as formas de LE cutâneo. Os esteroides tópicos dos grupos I a V são necessários para o controle do LED. Eles podem ser aplicados três vezes ao dia em todas as lesões ativas, incluindo as localizadas na face. Os pacientes devem ser encorajados a restringir a aplicação às lesões

Quadro 17-1 **Procedimentos para Suspeita de Lúpus Eritematoso Cutâneo (LED, LECS, LES)**

Histórico e exame físico
Biopsia da lesão cutânea para estudos histológicos
Hemograma, VHS e contagem de plaquetas
ANA
Anti-nDNA
Anti-RNP (U1-RNP)
Anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), SM
Testes sorológicos
Urinálise

Testes opcionais

Eletroforese de proteínas séricas
Complexos imunes circulantes
Imunofluorescência da biopsia da pele
Anticorpos antifosfolípides
Complemento hemolítico total (se anormal, níveis de C2, C3, C4)
Clearance de creatinina

ativas e a evitar a pele normal circundante. As lesões do LECS e LES podem ser tratadas com os esteroides tópicos dos grupos III a V, aplicados três vezes ao dia. Aqueles que não responderem devem ser antecipados para o grupo II de esteroide tópicos. Descontinue o tratamento quando as lesões desaparecerem.

CORTICOSTEROIDES INTRALESIONAIS. As lesões do LED que são resistentes aos esteroides tópicos podem ser bem tratadas com injeções intralesionais periódicas de esteroides (p. ex., partes iguais de xilocaína a 1% ou soro fisiológico e acetato de triancinolona [Kenalog®, nos EUA 10 mg/mL). As lesões geralmente se tornam inativas após uma única injeção e podem permanecer suprimidas durante meses. O esteroide deve ser injetado com uma agulha de calibre 27 ou 30 com solução suficiente para branquear a lesão — aproximadamente 0,1 mL para uma lesão de 1,0 cm.

AGENTES ANTIMALÁRICOS. Os agentes antimaláricos permanecem essenciais ao tratamento em virtude de sua efetividade e segurança. Eles são eficazes no tratamento de todas as formas cutâneas de LE. A hidroxicloroquina e a cloroquina também reduzem a artrite, a artralgia e a dor na articulação nas pessoas com LES leve. Esses pacientes também podem se beneficiar do uso simultâneo de corticosteroides orais.

A dose segura e eficaz recomendada para um indivíduo que pesa 68 quilos é de 200 mg de hidroxicloroquina (Plaquenil®) duas vezes ao dia. Os pacientes podem ser mantidos nessa dosagem quanto tempo for necessário, mas eles devem ser submetidos a exame periódico dos olhos. Os agentes antimaláricos são mantidos nas doses recomendadas até que as lesões melhorem. Eles são então diminuídos para a menor dose possível para manter o controle. Os pacientes com LES quiescente que estão sob o uso de hidroxicloroquina são menos prováveis de apresentar uma exacerbação clínica se forem mantidos com o medicamento. A descontinuação do tratamento em pacientes com doença quiescente está associada a um aumento de 2,5 vezes no risco de novas manifestações clínicas ou, no caso de manifestação prévia, uma recorrência ou um aumento da gravidade.

A probabilidade de os pacientes com LE cutâneo que fumam responderem à terapia antimalárica é significativamente menor.

Toxicidade ocular antimalárica. O medo da toxicidade da retina resultou em uma redução substancial no uso de medicamentos antimaláricos, mas foi descoberto mais tarde que dosagens diárias excessivas influenciam no dano na retina. Nenhum caso de retinopatia foi relatado quando a dose de hidroxicloroquina não excedeu 6,5 mg/kg/dia e com terapia que não se estendeu por mais de 10 anos. Pela realização de testes seriados do reflexo foveal e da reação dos campos visuais a alvos vermelhos, o oftalmologista pode detectar um estado de "pré-maculopatia". Enquanto o paciente recebe terapia, a pré-maculopatia é definida como a perda do reflexo foveal ou o desenvolvimento de escotoma paracentral a teste de objetos vermelhos. É um estado de perda funcional que é reversível pela descontinuação do medicamento. O teste é feito antes do tratamento e a cada 12 a 18 meses durante a terapia. A bula recomenda uma investigação basal e exame ocular de acompanhamento a cada 3 meses. É improvável que a investigação nesse intervalo possua custo-benefício na dose recomendada quando o paciente teve menos de 10 anos de terapia. Os pacientes que recebem altas doses de agentes antimaláricos ou com função renal diminuída necessitam de exames mais frequentes. O teste do campo visual pode ser realizado pela grade de Amsler. Ele é simples e barato, é facilmente administrado em casa pelo paciente e pode ser utilizado para triagem do escotoma paracentral relativo superficial.

DAPSONA. Os agentes antimaláricos são os medicamentos de primeira escolha para o LE cutâneo quando os esteroides tópicos falham. A dapsona (dose inicial de 100 mg/dia) é uma alternativa eficaz para todas as formas de LE cutâneo. A dosagem é ajustada após avaliação da resposta clínica e efeitos colaterais. A terapia com dapsona é descrita no Cap. 16.

CORTICOSTEROIDES ORAIS. Ocasionalmente, os pacientes com LE cutâneo não respondem aos esteroides tópicos, agentes antimaláricos ou dapsona. Tais pacientes devem descontinuar outras formas de terapia e iniciar a prednisona em dosagens altas o suficiente para controlar a doença (p. ex., 20 mg duas vezes ao dia), até que o controle seja obtido. Os esteroides orais são então reduzidos e descontinuados; é administrada mais uma vez ao paciente uma tentativa de terapia convencional. Os corticosteroides orais são eficazes na administração dos sintomas das articulações, fadiga e serosite nas pessoas com LES.

OUTROS TRATAMENTOS. A azatioprina (100 a 150 mg/dia), o metotrexato, talidomida (50 a 300 mg/dia) e acitretina (50 mg/dia) são eficazes no LED grave resistente à cloroquina. A isotretinoína (1 mg/kg/dia) é relatada como eficaz em pacientes com LED e LECS. O micofenolato de mofetil pode ser eficaz nas manifestações dermatológicas refratárias do LES.

Lúpus eritematoso neonatal

O lúpus eritematoso neonatal (LEN) é uma doença rara causada pela transferência de autoanticorpos transplacentários da mãe para o feto. Essa síndrome é caracterizada por um ou mais dos seguintes achados: lesões cutâneas subagudas anulares e policíclicas semelhantes ao lúpus, bloqueio cardíaco congênito, cardiomiopatia, hepatite colestática e trombocitopenia. A doença do tecido conjuntivo pode se desenvolver na vida adulta. O LEN é causado pela passagem transplacentária de IgG materna anti-Ro/SS-A e/ou anti-La/SS-B ou anti-U1RNP. A maioria dos bebês provenientes de mães com autoanticorpos anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B ou anti-U1RNP não desenvolve o LEN. Não há como determinar qual feto ou bebê será afetado. Os autoanticorpos predominantes são os anti-Ro/SS-A, os quais são encontrados em aproximadamente 95% dos casos.

As lesões cutâneas (presentes em aproximadamente 50% dos bebês afetados) geralmente aparecem no primeiro mês de vida e podem ser iniciadas pela exposição ao sol. As lesões se apresentam como placas de eritema com atrofia central. Uma erupção cutânea facial com aspecto de "olho de coruja" ou "máscara de olho" é comum. As lesões aparecem no couro cabeludo (Fig. 17-18), nos braços, nas pernas, no tronco e na virilha. Lesões com crosta predominam nos bebês do sexo masculino. A lesão se cura sem cicatriz ou atrofia no período de seis meses. Os autoanticorpos desaparecem com a erupção cutânea. O bloqueio cardíaco congênito (presente em aproximadamente 50% dos bebês afetados) é um defeito permanente que se desenvolve no útero durante o final do segundo e terceiro trimestres de gestação. Muitos



Figura 17-18 Lúpus neonatal. Placas eritematosas anulares com uma leve descamação geralmente aparecem na cabeça um pouco depois do nascimento. As áreas expostas ao sol dos braços e do tronco também podem estar comprometidas. A telangiectasia é muitas vezes proeminente. As lesões cutâneas melhoram com o tempo.

bebês necessitam de marca-passo e, aproximadamente, 10% morrem de complicações relacionadas à doença cardíaca. A causa proposta é a de que os anticorpos anti-Ro/SS-A se ligam a autoantígenos no coração e produzem um processo inflamatório que resulta em reposição fibrótica e destruição de uma ou mais das seguintes estruturas: feixe sinoatrial, feixe atrioventricular ou o feixe de His.

Aproximadamente 50% das mães apresentam características clínicas da síndrome de Sjögren ou LE no momento do parto, porém, mais de 85% demonstram, com o tempo, o surgimento de sintomas da síndrome de Sjögren (olhos secos, boca seca) e/ou enrijecimento das articulações, artralgias ou derrame articular. Entre os pacientes positivos para anti-Ro/SS-A, 90% a 95% possuem o fenótipo HLA-DR2 ou HLA-DR3. Entre os pacientes com lúpus com frequência cardíaca fetal anormal, 100% possuem anticorpos contra fosfolipídios (anticoagulante lúpico).

MANEJO. Duas biopsias da pele lesionada são coletadas: uma para coloração com hematoxilina e eosina e a outra para a imunofluorescência direta. O achado de anticorpos anti-Ro/SS-A no bebê e na mãe confirma o diagnóstico. As mães devem ser avisadas de que o risco de ter um bebê afetado de forma semelhante em uma gravidez subsequente é de aproximadamente 25%. Os pacientes com bloqueio cardíaco podem ser assintomáticos ou requererem marca-passo.

Lúpus eritematoso induzido por droga

Muitas drogas têm sido relatadas como causadoras de uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico. Muitos pacientes com probabilidade de apresentarem lúpus eritematoso induzido por droga (LEID) possuem o quadro clínico e os achados sorológicos típicos do lúpus.

Os critérios diagnósticos para o LEID incluem os seguintes:

1. Exposição (3 semanas a 2 anos) a uma droga suspeita de induzir LEID
2. Ausência de história de LES antes do uso da terapia com o medicamento
3. Detecção de ANA positivo com pelo menos um sinal clínico de LES
4. Melhora rápida e queda gradual do ANA e de outros achados sorológicos em consequência da retirada do medicamento

Mais de 80 medicamentos têm sido associados ao LEID. Os medicamentos responsáveis pelo desenvolvimento do LEID podem ser divididos em quatro grupos.

1. Drogas para as quais há estudos bem controlados e o seu papel na indução do LEID foi documentado (p. ex., hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, clorpromazina e quinidina)
2. Drogas possivelmente relacionadas ao LEID (p. ex., agentes anticonvulsivos, drogas antitireoide, penicilamina, sulfasalazina, betabloqueadores e lítio)
3. Drogas sugeridas como causa para o LEID, mas que não possuem estudos bem controlados (p. ex., sais de ouro, penicilina, tetraciclina, fenilbutazona, estrogênios e contraceptivos orais e griseofulvina)
4. Drogas relatadas recentemente como indutoras do LEID (p. ex., minociclina, valproato, bloqueadores de canais de cálcio, interferon, interleucina-2 [IL-2])

DROGAS. A procainamida é a causa mais comum de lúpus relacionado à droga nos Estados Unidos. Até 80% dos pacientes que tomam procainamida possuem um resultado de teste ANA positivo. Aproximadamente 30% dos pacientes desse grupo possuem sintomas clínicos. Os pacientes tratados com as doses usuais de hidralazina possuem uma incidência relativamente baixa de positividade para ANA e uma frequência muita baixa de ocorrência da síndrome clínica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. O surgimento dos sintomas ocorre mais comumente muitos meses após a droga ter sido iniciada. O LEID se assemelha ao LES leve. Ele geralmente ocorre nos grupos de idade mais avançada; o LES ocorre comumente em mulheres jovens. O LEID é caracterizado por artralgia e/ou artrite (80% a 90%), mialgia (até 50%), serosite (pleurite e pericardite), febre, hepatomegalia, esplenomegalia e manifestações cutâneas. A artralgia ou artrite são às vezes o único sintoma clínico. As articulações menores são geralmente afetadas. Não há comprometimento do sistema nervoso central.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS. As manifestações cutâneas aparecem em 25% a 53% dos pacientes e incluem lesões compa-

tíveis com as lesões típicas do LES. Erupção cutânea em "asa de borboleta", alopecia, lesões discoides e úlceras na mucosa estão geralmente ausentes. Algumas drogas (p. ex., hidroclorotiazida, captopril, bloqueadores de canais de cálcio, terbinafina) induzem sintomas cutâneos e clínicos compatíveis com o diagnóstico de LE cutâneo subagudo. Eles incluem fotossensibilidade, lesões anulares ou escamosas e anticorpos anti-Ro/SS-A.

ACHADOS LABORATORIAIS. O ANA é um marcador importante para o LEID. A incidência varia em até 90% no LEID relacionado à hidralazina, mas o ANA pode estar ausente. O padrão de ANA é homogêneo ou pontilhado. O ANA pode persistir em títulos progressivamente reduzidos por um longo período após a descontinuação da droga implicada. Os anticorpos antinucleares no LEID são relativamente específicos e direcionados principalmente contra histonas ou DNA de fita simples (ssDNA). Os anticorpos contra histona são específicos para o LEID, mas podem ser detectados em 20% dos pacientes com LES. A anemia, leucocitopenia e trombocitopenia são raramente relatadas. O comprometimento do rim tem sido relatado nos casos tratados com D-penicilamina, hidralazina, griseofulvina, procainamida e anticonvulsivos. A hepatite aguda acompanha o LEID associado à minociclina. Anticorpos anti-dsDNA estão ausentes e os níveis de complemento no soro estão normais. O quadro histológico não é específico.

FATORES GENÉTICOS. Uma enzima hepática acetiltransferase inativa algumas dessas drogas. Os pacientes podem ser categorizados como acetiladores lentos ou rápidos. A taxa de acetilação das drogas é determinada geneticamente. Os acetiladores rápidos possuem uma incidência muito menor de LEID induzido por hidralazina. Os acetiladores lentos estão sob um alto risco para o desenvolvimento de LEID. Os padrões de acetilação são importantes para os pacientes tratados com hidralazina, procainamida, isoniazida e sulfonamidas. O HLA-DR4 e o LEID estão intimamente relacionados. Setenta e três por cento dos pacientes com LEID relacionado à hidralazina possuem HLA-DR4.

PROGNÓSTICO. O LEID é uma forma leve do LES. O LEID melhora em semanas e raramente em anos após a retirada da droga. O nível de ANA permanece tipicamente elevado após os sintomas terem desaparecido (uma média de 4 meses). A hepatite aguda e grave algumas vezes ocorre nos pacientes com LEID secundária à minociclina.

TRATAMENTO. O LEID geralmente não requer tratamento. Os pacientes com pericardite, efusão pleural ou infiltrado pulmonar geralmente requerem prednisona. Eles respondem rapidamente, e a prednisona pode ser diminuída e então descontinuada após alguns meses. Os pacientes sintomáticos também podem responder a agentes antimaláricos.

DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

A dermatomiosite (DM) e a polimiosite (PM) são doenças inflamatórias raras do músculo. O termo polimiosite é reservado aos casos em que a inflamação da pele está ausente. Embora pacientes de qualquer idade sejam afetados, a maioria dos pacientes é composta de crianças ou adultos com mais de 40 anos de idade. A DM do adulto é uma doença multissistêmica que pode estar associada à malignidade e doenças vasculares do colágeno. O quadro clínico varia consideravelmente e a classificação e os seguintes critérios diagnósticos (Quadro 17-2) das miopatias inflamatórias idiopáticas foram sugeridos. Classificações mais novas que possuem valor diagnóstico, prognóstico e terapêutico foram sugeridas. *PMID: 16010208*

Classificação Original de Bohan e Peter das Miopatias Inflamatórias Idiopáticas

Grupo I PM
Grupo II DM
Grupo III PM ou DM com malignidade
Grupo IV PM ou DM da infância
Grupo V PM ou DM associada à doença vascular do colágeno

Polimiosite

O enfraquecimento muscular proximal simétrico, especialmente dos quadris e coxas, é característico da PM. O início é insidioso; os pacientes primeiro notam uma dificuldade em se levantarem da cadeira. Os músculos do pescoço estão comumente comprometidos, levando à fraqueza em levantar a cabeça ("cabeça caída"). A disfunção dos músculos da faringe pode levar à disfagia e pneumonia por aspiração. Os músculos respiratórios da parede

Quadro 17-2 **Critérios Diagnósticos para Dermatomiosite e Polimiosite**

Principais critérios
Enfraquecimento muscular simétrico proximal
Biopsia muscular compatível
Miopatia ou miosite inflamatória
Enzimas do músculo esquelético elevadas (p. ex., CPK, aldolase, SGOT)
Características dermatológicas compatíveis

Exclusão de outras doenças causadoras de miopatia
Doença neurológica
Distrofia muscular
Infecções
Toxinas
Endocrinopatias

Limites de confiança
PM definitiva: três ou quatro critérios (DM + erupção cutânea)
PM provável: dois critérios (DM + erupção cutânea)
PM possível: um critério (DM + erupção cutânea)

Modificado de Bohan A *et al.*: *Medicine* 56:255, 1977 *PMID: 327194*; and Callen JP: *Dis Mon* 33:237, 1987. *PMID: 3556110*

torácica podem estar comprometidos. A força distal está geralmente preservada. Mialgias podem ocorrer, e sensibilidade é incomum. As artralgias são um sinal presente em 41% dos pacientes. A fraqueza progride ao longo de semanas a meses; a remissão espontânea pode ocorrer. O reflexo do tendão profundo permanece normal e a atrofia ocorre mais tardiamente no progresso da doença. As alterações musculares são indistinguíveis daquelas vistas na DM.

Dermatomiosite

As características associadas à PM podem preceder por meses, acompanhar ou seguir os sinais cutâneos. O enfraquecimento muscular proximal é a manifestação presente mais comum; a erupção cutânea está presente em 40% dos pacientes quando eles são avaliados pela primeira vez. As alterações cutâneas às vezes precedem o surgimento do enfraquecimento muscular por mais de 1 ano. O curso da DM adulta pode ser agudo, crônico, recorrente ou cíclico. A DM tende a ser uma doença mais grave que a PM, com uma miopatia mais grave. A DM ocorre em todos os grupos de idade, e igualmente em homens e mulheres. A malignidade parece estar associada à doença cutânea. A malignidade ocorre em pacientes com dermatomiosite que não possuem doença muscular, mas a incidência de malignidade não é aumentada em pacientes com apenas a doença muscular (p. ex., polimiosite).

DOENÇA SISTÊMICA. Artralgias e/ou artrites podem estar presentes com artralgias generalizadas e enrijecimento matinal. As pequenas articulações das mãos, pulsos e tornozelos podem estar comprometidas com artrite simétrica não deformante que não é erosiva.

A doença esofágica com disfagia proximal ou distal ocorre em até 50% dos pacientes. A doença pulmonar ocorre em até 50% dos pacientes. A pneumonite intersticial não específica ou dano alveolar difuso é a apresentação mais comum. O comprometimento cardíaco é incomum. A calcinose da pele ou dos músculos é incomum nos adultos, mas ocorre em até 40% das crianças. Nódulos são vistos sobre as proeminências ósseas.

DERMATOMIOSITE AMIOPÁTICA. O termo *dermatomiosite amiopática* tem sido aplicado a três grupos de pacientes: àqueles apenas com alterações cutâneas, àqueles com alterações cutâneas apenas no início com subsequente desenvolvimento de miosite e àqueles com alterações cutâneas com níveis séricos normais de enzimas musculares no início, mas com miosite demonstrada por eletromiografia e/ou amostra de biopsia muscular.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS. Existem seis características dermatológicas da DM. A erupção cutânea do tipo heliotropo e as pápulas de Gottron são sinais patognomônicos. As outras características são uma erupção violácea fotossensível, telangiectasias periungueais, poiquilodermia e descamação e eritema no couro cabeludo.

Erupção cutânea do tipo heliotropo. O eritema heliotropo das pálpebras (heliotropo: cor violeta) é um termo utilizado para descrever a descoloração violácea ao redor dos olhos (Fig. 17-19). Ele é um sinal patognomônico da DM. O edema periorbital e a descoloração violeta podem ser o primeiro sinal cutâneo ou um achado residual, conforme o eritema difuso desaparece. Existe uma erupção cutânea de cor violácea a vermelho-escuro com ou sem edema em uma distribuição simétrica envolvendo a pele periorbital. Descamação pode ocorrer.

Figura 17-19 Dermatomiosite. Descoloração heliotropo (violácea) ao redor dos olhos e edema periorbital.





Figura 17-20 As pápulas de Gottron, um sinal patognomônico da dermatomiosite, são circulares, lisas, violáceas a vermelhas, de superfície plana que ocorrem sobre as articulações dos dedos e ao longo da região lateral dos dedos.



Figura 17-21 As pápulas de Gottron são encontradas sobre as proeminências ósseas, dedos, cotovelos e joelhos. As lesões são pápulas violáceas levemente elevadas com leve descamação.



Figura 17-22 Dermatomiosite. Eritema periungueal e telangiectasia similares à vista em outras doenças do tecido conjuntivo.

Pápulas de Gottron. As pápulas de Gottron, um sinal patognomônico da DM, são pápulas circulares, de 0,2 a 1,0 cm, lisas, eritematosas a violáceas, de superfície plana que ocorrem sobre as proeminências ósseas, particularmente nas articulações dos dedos, ao longo da região lateral dos dedos (Figs. 17-20 e 17-21), e às vezes sobre os joelhos e cotovelos. Pode haver uma leve descamação e, às vezes, uma descamação psoriasiforme espessa. As telangiectasias podem estar presentes nas lesões. O lúpus no dorso das mãos usualmente poupa as articulações dos dedos. A biopsia não pode distinguir as lesões cutâneas da DM das lesões do LE. Diversas lesões aparecem simultaneamente e a qualquer momento durante o curso da doença; elas tendem a permanecer fixas em posição. Aproximadamente 60% a 80% dos pacientes com DM apresentam pápulas de Gottron em algum momento durante o curso da doença.

Eritema periungueal e telangiectasias. Clinicamente, eles são similares aos vistos em outras doenças do tecido conjuntivo. As telangiectasias são mais proeminentes no leito ungueal proximal e aparecem como diminutos vasos irregulares, vermelhos e lineares (Fig. 17-22). A microscopia capilar do leito ungueal que utiliza o oftalmoscópio (Fig. 17-31) revela um padrão idêntico ao visto na esclerodermia, mas muito diferente do visto no LES. Portanto, essa técnica pode ajudar na distinção entre DM e LES. As cutículas são espessas, ásperas, queratóticas e irregulares (aparência de toído por traças).

Placas descamativas violáceas. Um eritema violeta característico com ou sem descamação ocorre em uma distribuição localizada ou difusa. A erupção localizada aparece simetricamente sobre as proeminências ósseas, como, por exemplo, nos joelhos, nos cotovelos e nas articulações interfalangeanas (Fig. 17-23). A DM compromete tipicamente as articulações dos dedos e poupa a pele sobre as falanges. A distribuição é contrária no LES, uma vez que a pele sobre as falanges está comprometida e as articulações dos dedos são poupadas (Fig. 17-16). A forma difusa começa com um eritema difuso, vermelho-escuro a violeta nas áreas expostas ao sol da face, do pescoço, do dorso e dos braços e, posteriormente, pode comprometer as nádegas e as pernas. Com o tempo o eritema se torna confluente e as áreas comprometidas se tornam minimamente elevadas e levemente descamativas. Um eritema difuso vermelho-escuro (eritema maligno) pode aparecer sobreposto à erupção preexistente nos pacientes com uma malignidade em evolução. Fotossensibilidade é comum. A erupção cutânea tende a se confinar às áreas expostas ao sol e piora após exposição ao sol.

Poiquilodermia. Tardiamente no curso da doença, conforme o eritema desaparece, um padrão altamente característico pode ocorrer nas mesmas áreas expostas ao sol, ocupadas pelo eritema difuso. A poiquilodermia é um termo descritivo para o padrão que consiste em áreas hipocrômicas delicadamente mosqueadas e hiperpigmentação, telangiectasias e atrofia. A poiquilodermia também ocorre como um fenômeno isolado na micose fungoide e outras condições dermatológicas raras.

Couro cabeludo eritematoso edescamativo. O couro cabeludo descamativo é um sinal relativamente comum na DM. Lesões eritematosas a violáceas, descamativas e atróficas no couro

cabeludo podem ser inicialmente diagnosticadas como psoríase, dermatite seborreica ou lúpus eritematoso (Fig. 17-24).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Um diagnóstico de psoríase pode ser feito se a descamação se forma em áreas poiquilodérmicas, especialmente se não há fotodistribuição. O linfoma cutâneo de células T ou lúpus podem ser confundidos com a poiquilodermia. O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas iniciais inclui a erupção polimorfa à luz, dermatite de contato e dermatite atópica.

DERMATOMIOSITE COM MALIGNIDADE. Existe uma incidência aumentada de malignidade na DM e PM do adulto. Assim, PM/DM podem ocorrer na forma de síndrome paraneoplástica. Essa associação parece corresponder mais intimamente às manifestações dermatológicas, uma vez que ela ocorre em pacientes com dermatomiosite que não possuem doença muscular, mas a incidência de malignidade é baixa em pacientes com apenas a doença muscular (isto é, polimiosite). A incidência de malignidade nos pacientes com dermatomiosite sem miosite corresponde àquela vista em pacientes com dermatomiosite completamente desenvolvida. A associação é ampla com neoplasias malignas diagnosticadas no momento, ou antes, do diagnóstico da PM e DM. Assim, etapas objetivadas na detecção precoce do câncer e no tratamento devem ser tomadas. Pacientes com mais de 50 anos possuem maior risco. A incidência de câncer diminui de forma constante com o passar dos anos, a partir do diagnóstico inicial da PM/DM. O risco de câncer aumenta aproximadamente seis vezes durante o primeiro ano, mas é menor durante o segundo ano, sem aumento significativo nos anos subsequentes do acompanhamento. Portanto, entre os sobreviventes a longo prazo da PM/DM, há pouca evidência para justificar medidas preventivas amplas de triagem após 2 anos. Os tumores podem aparecer em qualquer lugar, mas são mais frequentemente observados em cânceres do pulmão, ovário, sistemas linfático e hematopoético e áreas nasofaríngeas. Em 30% dos pacientes o tumor apareceu primeiro, e os sintomas da DM apareceram subsequentemente, com um intervalo médio de 16 meses. A erupção cutânea e os sintomas da DM podem desaparecer após a ressecção do tumor. A recorrência da dermatomiosite pode indicar a ocorrência de uma segunda malignidade primária ou câncer recorrente.

DERMATOMIOSITE NA INFÂNCIA. A dermatomiosite juvenil é caracterizada por uma miosite não supurativa que causa enfraquecimento simétrico, erupção cutânea e vasculite que afetam o trato gastrointestinal e o miocárdio. As lesões cutâneas são similares àquelas da dermatomiosite adulta. A relação mulher-homem é de 2:1. A idade média de surgimento é 7,8 anos.

A calcinose do tecido subcutâneo (Fig. 17-25) ocorre em aproximadamente 66% dos pacientes, sendo complicada por infecções recorrentes. Atrofia muscular, fraqueza proximal residual, contraturas, fenômeno de Raynaud e artrite são sequelas tardias possíveis. Aproximadamente 50% das crianças apresentam uma doença muito aguda e de rápida progressão enquanto o restante apresenta doença subaguda com erupção cutânea e um enfraquecimento progressivo gradual dos músculos, contraturas articulares e, muito raramente, calcinose. O curso do paciente tratado varia: 25% estão bem em dois anos, 31% experimentam recorrências quando os esteroides são retirados após remissão e 44% apresentam doença contínua por mais de 2 anos, apesar da terapia continuada com corticosteroides.



Figura 17-23 Fragmentos descamativos violáceos na face e nas articulações interfalangeanas dorsais. As articulações dos dedos estão comprometidas; elas são poupadas no LES.



Figura 17-24 Uma dermatite psoriasiforme vermelha a violácea com alopecia pode aparecer no couro cabeludo.

Elevações na velocidade de hemossedimentação, no nível de lactato desidrogenase (DHL) e no nível de aspartato aminotransferase (AST) ocorrem comumente. Elevações na creatina quinase (CK) e níveis de aldolase podem ser posteriormente detectados, especialmente nos pacientes que demonstram surgimento gradativo da doença. Assim, valores laboratoriais periódicos são recomendados. A concentração de creatina fosfoquinase está elevada quando há dano muscular agudo; anticorpos antinucleares estão geralmente presentes. O curso clínico, a incidência de calcinose e a sobrevivência melhoram significativamente com terapia precoce intensa com corticosteroides e fisioterapia; até 92% sobrevivem e até 85% são funcionalmente normais após 5 anos. A incidência de câncer é baixa. A morte pode ocorrer na fase aguda como resultado de miocardite, miosite progressiva não responsiva, perfuração do intestino como sequela de vasculite ulcerativa ou, ocasionalmente, comprometimento pulmonar. Amostras de biopsia muscular estudadas por microscopia eletrônica de transmissão mostram inclusões tuborreticulares.

DM INDUZIDA POR DROGA. As manifestações cutâneas da DM podem ser, em um pequeno número de casos, causadas ou exacerbadas por drogas. Hidroxiureia, drogas anti-inflamatórias não esteroidais, quinidina, D-penicilamina e antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) têm sido implicados.

SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO. A miosite pode ocorrer durante o curso de outras doenças do tecido conjuntivo, como, por exemplo, a esclerodermia, a artrite reumatoide e o LE. A asso-



Figura 17-25 A calcinose da pele ou do músculo é encontrada em cerca de 50% das crianças ou adolescentes com dermatomiosite. Existem nódulos amarelos firmes, frequentemente sobre as proeminências ósseas. Elas podem ser expelidas através da pele e causar infecção.

Tabela 17-9 Dermatomiosite: Avaliação Clínica e Laboratorial

Teste	Importância
Exame da pele e biopsia da pele	Estabelece o diagnóstico com alto grau de certeza
Força dos músculos extensores proximais	Especialmente os grupos extensores (tríceps e quadríceps)
RM ou ultrassom dos músculos proximais	Obter antes, ou em vez disso uma biopsia do músculo (especialmente em pacientes com lesões cutâneas clássicas)
Biopsia do músculo tríceps	Apenas nos casos de difícil diagnóstico
Eletromiograma	Apenas nos casos de difícil diagnóstico
Enzimas musculares	Creatina quinase, aldolase, lactato desidrogenase, alanina aminotransferase
Enzimas musculares em intervalos regulares	Creatina quinase e lactato desidrogenase são utilizadas para acompanhar a resposta à terapia
Raios X de tórax ou TC de alta resolução	Investigação para doença pulmonar intersticial. Frequentemente predita por anticorpos anti-Jo-1
Estudos de função pulmonar	Demonstra o grau de fibrose intersticial difusa
Estudos difusos (pulmonares)	Demonstra o grau de fibrose intersticial difusa
Estudos de motilidade esofágica	Para aqueles com incapacidade de deglutir e sintomas de aspiração
Avaliação de malignidade oculta	Repetida a cada 4-6 meses durante pelo menos dois anos
Eletrocardiograma	Doença cardíaca geralmente não é sintomática O comprometimento cardíaco é o principal fator prognóstico de morte em pacientes com DM não associada à malignidade
ANA	Frequentemente positiva em pacientes com DM
Anticorpo anti-Jo-1	Preditivo de comprometimento pulmonar e é muito mais comum em pacientes com PM
Anticorpo anti-Mi-2	25%-30% dos pacientes com DM; a presença indica melhor prognóstico
PM-SCL ou anticorpo anti-U1-RNP	Se presente, sugere síndrome de sobreposição

ciação mais comum é com esclerodermia e é denominada esclerodermatomiosite. A esclerodermatomiosite é uma síndrome de sobreposição distinta, com características de LES, esclerodermia e PM; ela é denominada doença mista do tecido conjuntivo. Entre os pacientes, 80% são mulheres, e a idade pico de surgimento é 35 a 40 anos. Clinicamente, as mulheres vêm ao médico com mãos inchadas e dedos afinados, fenômeno de Raynaud, motilidade esofágica anormal, miosite e linfadenopatia. Títulos altos de anticorpos (anti-RNP) contra um antígeno nuclear extraível denominado ribonucleoproteína (RNP) ocorrem em todos esses pacientes, mas não são exclusivos da doença mista do tecido conjuntivo. O ANA está presente, mas o Sm está ausente.

DIAGNÓSTICO. Medidas para diagnóstico incluem a biopsia muscular dos músculos fracos, biopsia cutânea da pele comprometida, eletromiografia e dosagem de enzimas musculares (Tabela 17-9). Um ou mais entre esses parâmetros pode estar normal no momento do diagnóstico ou durante o curso da doença; assim, uma avaliação completa é necessária em todos os casos. Os pacientes com erupção cutânea sugestiva de DM devem ter o diagnóstico confirmado pela biopsia da pele. Os pacientes com um diagnóstico confirmado de doença cutânea necessitam então de uma avaliação para doença muscular. As decisões terapêuticas são decididas com base na presença ou ausência de miosite.

Enzimas musculares. As enzimas musculares são secretadas quando ocorre dano à célula muscular. As seguintes enzimas musculares séricas podem estar elevadas: creatina quinase (CK), transaminase glutâmica-oxaloacética sérica (AST), alanina aminotransferase (ALT), lactato desidrogenase (LDH), ou aldolase. Todas as enzimas musculares (CK, aldolase, LDH, ALT, AST) devem ser dosadas porque pode acontecer a elevação de apenas uma enzima. As enzimas musculares séricas são dosadas para fins diagnósticos e para monitorar a atividade da doença. Embora alguns pacientes com miosite apresentem níveis normais de CK, a maioria dos especialistas usa o nível de CK como um guia para a resposta clínica ou reativação da miosite. Essas alterações podem ocorrer meses antes ou depois de uma alteração no curso clínico, predizendo melhora ou falha da terapia. A dosagem da concentração urinária de creatina (não creatinina) em uma coleta de 24 horas é um indicador precoce e sensível de dano muscular e um indicador melhor de atividade que a concentração sérica de creatina quinase. O teste é especialmente útil quando o nível de creatina sérica está normal.

Histologia das lesões cutâneas. Os achados histopatológicos são similares àqueles do lúpus eritematoso cutâneo com hiperceratose, vacuolização dos queratinócitos basais, incontinência pigmentar, infiltrado linfocitário perivascular e atrofia epidérmica.

Biopsia muscular. A biopsia muscular oriunda do mesmo paciente pode variar. Diversas amostras devem ser coletadas para demonstrar uma anormalidade. Um músculo fraco deve ser amostrado, geralmente de um grupo muscular proximal, como, por exemplo, o bíceps ou quadríceps. A ressonância magnética (RM) pode ser usada para localizar acuradamente uma área acometida para biopsia. Evite músculos nos quais uma eletromiografia já foi realizada ou anestésicos injetáveis foram utilizados. A dermatomiosite é uma microvasculopatia mediada por complemento e apresentará dano das fibras musculares e capilares. Linfócitos e macrófagos invadem parcialmente as fibras não necróticas.

Estudos eletromiográficos. Esses estudos são indicados para diagnosticar a doença, mas não para acompanhar a atividade da doença.

Ressonância magnética. A RM pode ajudar a estabelecer o diagnóstico, a encontrar um local apropriado para biopsia do músculo e para monitorar a progressão da doença. Os achados da RM incluem o edema subcutâneo, o aumento do conteúdo hídrico do músculo, os depósitos intramusculares de cálcio e a infiltração gordurosa ou atrofia do músculo.

Testes de anticorpos. Testes para autoanticorpos específicos (ANA, Jo-1, SS-A [Ro], Ku [Ki]) devem ser solicitados (Tabelas 17-2 a 17-4, 17-9 e 17-10). Esses testes são de valor limitado para fazer o diagnóstico, mas resultados séricos positivos ajudam a sustentá-lo. Estudos sorológicos, como, por exemplo, fator reumatoide, ANA, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B e anti-RNP são realizados para excluir as doenças vasculares do colágeno associadas. Título baixo positivo para ANA ocorre na maioria dos casos, mesmo na ausência de doença do tecido conjuntivo. Anticorpos anti-Ku estão associados à miosite sobreposta com esclerodermia ou lúpus eritematoso sistêmico.

AVALIAÇÃO PARA POSSÍVEL MALIGNIDADE. Os pacientes com DM devem ser avaliados para malignidade interna (Quadro 17-3). A anamnese completa e o exame físico na procura de malignidade devem ser repetidos em determinados intervalos (p. ex., a cada 4 a 6 meses, particularmente em pacientes com mais de 50 anos). Todos os sinais, sintomas e valores laboratoriais incomuns devem ser avaliados. O risco de câncer está aumentado em cerca de seis vezes durante o primeiro ano, mas é menor durante o segundo ano, sem excessos significativos nos anos de acompanhamento subsequentes. Assim, entre os sobreviventes a longo prazo da PM/DM, há pequena evidência para justificar medidas preventivas amplas e triagens após dois anos. Tumores podem aparecer em qualquer região, mas são mais frequentemente observados em cânceres do pulmão, ovário, pâncreas, estômago, região coloretal, linfoma não Hodgkin e áreas nasofaríngeas. Os sinais e sintomas da DM geralmente desaparecem logo após a melhora da malignidade.

Quadro 17-3 **Avaliação Inicial para Malignidade**

Histórico e exame físico
Contagem sanguínea completa
Painel metabólico compreensivo
Teste para sangue nas fezes
TC do tórax e abdome
Ultrassom da região pélvica (mulheres)
Mamografia
Estudos endoscópicos do trato GI superior e do inferior (de acordo com a idade do paciente)
Avaliação nasofaríngeana (especialmente para pacientes do sudeste da Ásia)

Adaptado de Sparsa A *et al.*: *Arch Dermatol* 138:885, 2002. PMID: 12071815

TRATAMENTO. Os pacientes não tratados morrem, ficam incapacitados ou sobrevivem sem sequelas. Os corticosteroides orais são o tratamento de primeira escolha para a maioria dos adultos que possuem sintomas cutâneos e musculares. Drogas imunossupressoras adjuvantes são utilizadas se os sintomas musculares não respondem aos esteroides orais. A fisioterapia é essencial para prevenir contraturas articulares e atrofia muscular. A doença cutânea é tratada com os esteroides tópicos dos grupos I a V, protetores solares e outros agentes.

Tratando a doença cutânea. A erupção cutânea muitas vezes resiste à terapia sistêmica. Os esteroides tópicos dos grupos I a V reduzem o eritema, mas não acabam com a erupção. Os imunomoduladores não esteroidais, como, por exemplo, o tacrolimo unguento (0,1%) ou pimecrolimo em creme (1%) podem ser eficazes e utilizados intermitentemente como agentes poupadores de esteroides. A maioria dos pacientes com lesões cutâneas é fotossensível; assim, a exposição à luz solar deve ser minimizada; protetores solares de amplo espectro são importantes. Agentes antimaláricos às vezes são eficazes no tratamento das lesões cutâneas. O sulfato de hidroxicloroquina (200 a 400 mg/dia) é prescrito. Adicione quinacrina (100 mg duas vezes ao dia) se a resposta for lenta. Troque para o fosfato de cloroquina (250 a 500 mg/dia) se a hidroxicloroquina não for eficaz. Adicione quinacrina 100 mg duas vezes ao dia se a resposta à cloroquina não for adequada. As drogas antimaláricas não apresentam efeito sobre a doença muscular. Reações cutâneas sem risco de vida (erupções morbiliformes generalizadas) podem ocorrer em 33% dos pacientes. Adicione outros agentes sistêmicos, como, por exemplo, metotrexano em baixa dose (5 a 15 mg semanalmente) ou micofenolato mofetil. Inicie o micofenolato mofetil a 1 g duas vezes ao dia e aumente para 1,5 g duas vezes ao dia, se tolerado durante as várias semanas iniciais. O início de ação é lento e outros tratamentos são continuados em doses reduzidas; após quatro a oito semanas a doença começa a responder.

Calcinose. A calcinose ocorre em algumas crianças e adolescentes. O tratamento precoce agressivo pode prevenir essa complicação. A calcinose é difícil de ser tratada quando já estiver estabelecida. Relatos sugerem que o diltiazem pode ser eficaz.

Tratando as doenças cutânea e sistêmica. Os corticosteroides sistêmicos são o pilar do tratamento. Aproximadamente 25% dos pacientes não responderão e outros irão desenvolver efeitos colaterais. A intervenção precoce com agentes poupadores de esteroides pode ajudar a induzir e manter a remissão. Já foram relatados como eficazes o metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil ou ciclosporina.

Tabela 17-10 Autoanticorpos Comumente Presentes no Soro de Pacientes com Miopatia Inflamatória Idiopática

Autoanticorpo	Frequência de ocorrência	Padrão FAN em células Hep-2	Associações clínicas
Anticorpos antissintetase específicos da miosite		35%-40%	Encontrado exclusivamente ou mais comumente na PM-DM ou PM-DM de sobreposição
Jo-1	20% PM-DM	Citoplasma pontilhado	Doença pulmonar intersticial, artrite, fenômeno de Raynaud e mãos mecânicas = "síndrome antissintetase"
PL-7	3%-5% PM-DM	Citoplasma pontilhado	Síndrome antissintetase
PL-12	3% PM-DM	Citoplasma pontilhado	Síndrome antissintetase
EJ	< 3% PM	Citoplasmático	Síndrome antissintetase
OJ	< 3% PM/DM	Não descrito	Síndrome antissintetase
SRP	4%-5% PM-DM	Nucleolar e citoplasma pontilhado	Doença grave, pobre prognóstico
KJ	< 1% PM	Citoplasma pontilhado denso	DPI, PM, fenômeno de Raynaud
Mas	< 1% PM	Não descrito	? Histórico de abuso de álcool
Fer	< 1% PM	Não descrito	Miosite localizada
Mi-2	5%-35% PM-DM	Pontilhado nuclear delicado	Erupção cutânea com sinal em V, alterações no leito ungueal
Outros autoanticorpos			
Ku	5%-12% PM-DM	Nuclear e nucleolar homogênio	Síndrome de sobreposição
PM-Scl	8%-25% PM/overlap	Nuclear e nucleolar homogênio	Síndrome de sobreposição
Ro/SS-A	5%-10% PM-DM	Pontilhado nuclear delicado	Sintomas Sicca, síndrome de sobreposição
U1-RNP	12% PM-DM	Pontilhado grosseiro	Síndrome de sobreposição

DM, Dermatomiosite; *DPI*, doença pulmonar intersticial; *PM*, polimiosite; *RNP*, ribonucleoproteína; *FR*, fenômeno de Raynaud; *SRP*, partícula de reconhecimento de sinal.

Corticosteroides. Os pacientes respondem melhor se o tratamento for iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico. Prednisona oral (0,5 a 1,5 mg/kg) é administrada em uma dose única diariamente (e não em dias alternados) até que o nível de CK sérica esteja normal. A maioria dos pacientes começa a melhorar após o primeiro mês. A melhora da força muscular geralmente vem após a redução dos valores de CK. A dosagem é reduzida durante um período de 12 a 24 meses, conforme a atividade da doença melhora, como indicado pela melhora dos sinais clínicos e níveis reduzidos de enzimas musculares. Outro regime envolve os seguintes passos: (1) administração de prednisona oral em uma dose diária dividida de 40 a 60 mg/dia (1 a 2 mg/kg em crianças) até que o nível de CK esteja normalizado; (2) consolidação da prednisona em uma dose única diária, que é então reduzida em 25% a cada 3 a 4 semanas, apenas se o valor de CK ainda estiver normal; e (3) continuação da prednisona até que a dose de manutenção de 5 a 10 mg/dia seja alcançada e, nesse momento, essa dosagem é continuada por 1 ano. O enfraquecimento progressivo com valores de CK normais ou não aumentados sugere miopatia esteroide. A redução da força flexora do pescoço é vista com a dermatomiosite. A força de flexão do pescoço é inalterada se a miopatia esteroide se desenvolve.

Considere uma terapia adjuvante se não houver melhora da força muscular após três meses de terapia.

Metotrexato. O metotrexato é a primeira linha de terapia adjuvante em pacientes não responsivos aos esteroides (Cap. 8). Inicie o metotrexato oral de 7,5 a 10 mg por semana, aumentando 2,5 mg por semana, para uma dosagem total de 35 mg por semana. A dosagem intravenosa é 10 mg por semana, aumentando 2,5 mg por semana, para uma dosagem total de 0,5 a 0,8 mg/kg. Diminuir a dose do esteroide conforme a dosagem do metotrexato aumentar. Os efeitos colaterais ocorrem com frequência e incluem estomatite, sintomas gastrointestinais, pneumonite, prurido, febre, neutropenia, fibrose hepática e cirrose. A ingestão de 1 a 3 mg de ácido fólico diariamente minimiza os efeitos colaterais. Uma biopsia hepática antes do tratamento é realizada em pacientes com doença hepática. Os pacientes que não tomam bebida alcoólica excessivamente, não são obesos, não possuem diabetes e possuem testes normais de função hepática provavelmente não necessitam de biopsias hepáticas periódicas.

Micofenolato mofetil. O micofenolato mofetil (MMF) pode ser eficaz para a doença cutânea recalcitrante (Cap. 8). Adicione o MMF sem alterar as outras terapias na dose de 1 g duas vezes ao dia e avance para 1,5 g duas vezes ao dia. O início da ação é lento. Reduza as outras terapias após 4 a 8 semanas. O micofenolato mofetil pode ser utilizado sozinho ou em combinação com o metotrexato.

Azatioprina (Imuran®). Inicie a medicação oral com 2 a 3 mg/kg ao dia (geralmente 100 a 200 mg/dia) diminua para 1 mg/kg ao dia uma vez que o esteroide é diminuído para 15 mg ao dia (Cap. 8). Reduza mensalmente a dosagem em intervalos de 25 mg. A dosagem de manutenção é de 50 mg ao dia. Faça a triagem dos pacientes para deficiência de tiopurina metiltransferase antes do tratamento. Os efeitos adversos incluem sintomas gastrointestinais, leucopenia por causa da supressão da medula marrom e risco aumentado de linfoma e hepatotoxicidade.

Ciclofosfamida (Citoxan®). Menos eficaz do que a azatioprina. Inicie a medicação oral de 1 a 3 mg/kg ao dia ou dose intravenosa de 2 a 4 mg/kg ao dia, com prednisona. Há um risco aumentado de malignidade. A ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) é um tratamento alternativo muito eficaz. Imunoglobulina intravenosa (2 g/kg/mês) administrada mensalmente pode resultar no desaparecimento das lesões cutâneas. Esse tratamento é muito caro.

Fisioterapia. O repouso é essencial para os pacientes com doença muscular ativa. A fisioterapia é muito importante na administração da DM para prevenir atrofia e contraturas. A prednisona e os agentes imunossupressores tratam a inflamação, mas eles não tornam o músculo mais forte. Um programa de fisioterapia passivo/agressivo deve ser iniciado e, à medida que a dor muscular diminui, um programa de exercício ativo deve ser iniciado. Os pacientes com disfagia devem elevar a cabeceira de sua cama e evitar comer antes de dormir.

PROGNÓSTICO. O prognóstico é ruim quando há enfraquecimento muscular por mais de 4 meses antes do diagnóstico, com disfagia, doença pulmonar e malignidade, e para os pacientes com DM com ausência de elevação da creatina quinase. A taxa cumulativa de sobrevida pode chegar a 73% após 8 anos. A polimiosite é quase sempre crônica e possui o maior nível de refratariedade à terapia com corticosteroides. A dermatomiosite é crônica, mas geralmente é responsiva à terapia com corticosteroides.
PMID: 16010208

ESCLERODERMIA

A esclerodermia é uma doença caracterizada pela esclerose da pele e de órgãos viscerais, vasculopatia (fenômeno de Raynaud) e pela presença de autoanticorpos. O espectro da doença é amplo, com formas sistêmicas e localizadas (Quadro 17-4).

Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica tem uma incidência relatada de 2 a 12 casos por milhão de pessoas ao ano. Existem dois subgrupos principais da forma sistêmica: esclerodermia difusa e síndrome CREST. Os critérios para o diagnóstico da esclerodermia estão listados no Quadro 17-5. A síndrome CREST (calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, comprometimento esofágico, esclerodactilia, telangiectasia) é lentamente progressiva. A esclerodermia difusa pode ser rapidamente progressiva e potencialmente fatal; há espessamento e enrijecimento fibroso simétrico (esclerose) da pele e alterações fibrosas e degenerativas na membrana sinovial, artérias dos dedos e alguns órgãos internos, mais notavelmente o esôfago, o trato intestinal, o coração, os pulmões e os rins (Tabelas 17-11 e 17-12).

A síndrome de sobreposição existe quando as alterações cutâneas típicas da esclerodermia acompanham uma variedade de outras doenças cutâneas e internas.

A esclerodermia localizada está restrita à pele de forma assimétrica. As outras formas são raras e não são discutidas aqui. O fenômeno de Raynaud precede ou é uma manifestação precoce na maioria dos casos. Todas as formas de esclerodermia são mais comuns nas mulheres.

Quadro 17-4 **Classificação da Esclerodermia e Doenças Semelhantes à Esclerodermia**

Esclerose sistêmica

Esclerodermia difusa (10% dos casos de esclerose sistêmica)
- Pele — fibrose simétrica bilateral da pele, face, porções proximais e distais das extremidades
- Doença visceral — surgimento relativamente precoce

Síndrome de CREST (90% dos casos de esclerose sistêmica)
- Pele — comprometimento relativamente limitado, frequentemente confinado aos dedos e à face
- Doença visceral — surgimento tardio

Síndromes de sobreposição
- Esclerodermatomiosite
- Doenças mistas do tecido conjuntivo

Esclerodermia localizada

Morfeia
- Semelhante à placa
- Gutata
- Generalizada
- Morfeia subcutânea e queloide

Esclerodermia linear

Morfeia linear da face (com ou sem hemiatrofia facial)

Condições semelhantes à esclerodermia induzidas quimicamente

Doença do vinil cloreto

Fibrose induzida por pentazocina

Induzida por bleomicina

Pseudoesclerodermia fasciite eosinofílica

Edematosa (esclerodermia, escleromixedema)

Infiltrativa (amiloidose, porfiria cutânea tardia, síndrome carcinoide, fenilcetonúria)

Atrófica (progeria, síndrome de Werner, líquen escleroso e atrófico)

Adaptado de Masi AT *et al.*: *Bull Rheum Dis* 3:1, 1981.

Esclerodermia induzida quimicamente

Doenças semelhantes à esclerodermia podem ser induzidas por diversos componentes químicos, como, por exemplo, plásticos, solventes e medicamentos. O óleo de canola contaminado é a causa da síndrome do óleo tóxico, e o L-triptofano induz a síndrome da eosinofilia-mialgia. A parafina e o silicone podem desencadear a chamada doença adjuvante. A exposição a longo prazo à sílica pode levar à esclerodermia idiopática. Isso sustenta a hipótese de que a doença do colágeno pode ser atribuída à ocupação das pessoas hipersuscetíveis.

ESCLERODERMIA DIFUSA

SINAIS E SINTOMAS INICIAIS. Os sinais presentes são o espessamento da pele das mãos e/ou fenômeno de Raynaud (64%); queixas reumáticas, incluindo artralgias e o enrijecimento dos joelhos (30%); ou enfraquecimento, perda de peso, fadiga fácil, enrijecimento articular, edema e dor musculoesquelética difusa.

PELE. A doença permanece tipicamente confinada aos dedos, às mãos e à face por meses ou anos, mas pode progredir e comprometer os antebraços, as pernas e eventualmente o corpo inteiro (Fig. 17-26). Tanto na esclerose sistêmica quanto na síndrome CREST existem três estágios da doença cutânea: (1) edematosa, (2) indurativa ou esclerótica, e (3) atrófica.

Quadro 17-5 **Critério de Esclerodermia**

Critérios principais

Esclerose proximal — critério principal único (91% de sensibilidade e especificidade maior que 99%)*

Critérios secundários

Esclerodactilia

Cicatrizes digitais em fenda ou perda de substância da ponta dos dedos

Fibrose pulmonar basal

Um critério principal ou dois ou mais critérios secundários foram achados em 97% dos pacientes com esclerose sistêmica definida, mas em apenas 2% dos pacientes comparados com LES, PM/DM ou fenômeno de Raynaud†

*De American Rheumatism Association: *Arthritis Rheum* 23:581, 1980. PMID: 7378088

†Exclui a esclerodermia localizada e pseudoesclerodermia.

Tabela 17-11 Comprometimento dos Órgãos na Esclerose Sistêmica Progressiva

Órgão	Comprometimento (%)
Pele	98
Atrofia ou fibrose esofágica	74
Atrofia ou fibrose do intestino delgado	48
Atrofia ou fibrose do intestino grosso	39
Fibrose miocárdica	81
Pericárdio*	53
Efusão pericárdica	35
Fibrose pulmonar intersticial	74
Doença pleural	81
Rins†	58
Atrofia do músculo esquelético	41
Infiltração de células arredondadas no músculo esquelético	8
Tireoide (fibrose)	24
Atrofia adrenal	26
Câncer	2

Adaptado de D'Angelo WA *et al.*: *Am J Med* 46:428, 1969. PMID: 5780367

*Pericardite (fibrosa ou fibrinosa) ou adesão pericárdica.

†Qualquer um entre os seguintes: (1) necrose fibrinoide das arteríolas aferentes do glomérulo; (2) hiperplasia das artérias interlobulares; ou (3) espessamento da membrana basal ou alças amplas.



Figura 17-26 Esclerodermia. As mãos podem estar edematosas e inchar no início da doença. Essas alterações progridem para outras áreas incluindo a face. Esse estágio edematoso precede o estágio esclerótico.

Tabela 17-12 Sinais de Comprometimento Visceral na Esclerose Sistêmica

	Leve	Grave
Fenômeno de Raynaud	Menos de 5 vezes/dia	Mais de 15 vezes/dia, ou ulcerações digitais, ou ambos
Esôfago	Disfagia a alimentos sólidos; deglutição normal de bário	Disfagia a alimentos sólidos e moles e perda de peso (> 10%); deglutição anormal de bário com dilatação dos dois terços finais do esôfago
Pulmão	Sem sintomas: capacidade vital > 70% da predita e capacidade de difusão de CO_2 entre 50% e 75% do predito, PO_2 > 69 mmHg	Dispneia + capacidade vital < 50% da predita ou capacidade de difusão de CO_2 < 33% da predita, PO_2 < 69% mmHg
Coração	ST não específica	Alterações T; angina; alterações isquêmicas definidas pelo ECG; hipocinesia pelo *MUGA scan* ou uma fração de ejeção < 30%
Músculo	Anormalidades leves no EMG ou CK	Miosite definida clinicamente, bioquimicamente, por EMG ou pela biopsia do músculo
Rim	Hipertensão leve ou nível sérico de creatina uma vez e meia maior que o normal, ou *clearance* de creatina < 80%, ou proteína de 24 horas < 500 mg	Hipertensão refratária, ou nível de creatina sérica quatro vezes maior que o normal, ou *clearance* de creatina < 20%, ou proteína de 24 horas < 3 g

CK, creatina quinase; *ECG*, eletrocardiograma; *EMG*, eletromiograma; *MUGA*, *multiunit gated acquisition*.

ESCLERODERMIA



A pele está firmemente restrita. Os dedos estão contraídos. Tapetes telangiectásicos são evidentes na palma das mãos. Existem ulcerações na ponta dos dedos.

As pontas dos dedos estão estreitadas e os dedos encurtados como resultado da reabsorção distal de osso.

Figura 17-27



Figura 17-28 Ataques repetidos e cada vez mais graves do fenômeno de Raynaud levaram a ulcerações na ponta dos dedos que deixaram cicatrizes em fenda ou em formato de estrela.



Figura 17-29 As telangiectasias são mais óbvias na área perioral e no pescoço. A pele ao redor da boca é desenhada em sulcos que irradiam da boca.

Na fase edematosa, a pele está espessada, inchada e parece tensa, com edema não depressível sem fendas que produz os sinais iniciais clássicos de face semelhante a uma máscara e "dedos em salsicha" (Fig. 17-26). O movimento da mão é restrito. A doença progride para a fase indurativa, e a pele torna-se dura, firme e restringida. O movimento da mão fica adicionalmente mais restrito. A perda de pelo e a anidrose refletem fibrose e degeneração dos apêndices cutâneos. Áreas mosqueadas pigmentadas em marrom e hipopigmentadas ocorrem nos antebraços, na porção superior do tórax, no tórax e no couro cabeludo. Ulcerações, telangiectasias e atrofia aparecem gradativamente. A pele das mãos e dos dedos se torna delgada, brilhante, lisa e firmemente restringida com os dedos contraídos (esclerodactilia: "deformidade em garra") (Fig. 17-27, *A*). Os dedos estreitam ou afilam distalmente, e as falanges terminais se tornam encurtadas como resultado da reabsorção distal de osso (Fig. 17-27, *B*).

Ataques repetidos e cada vez mais graves do fenômeno de Raynaud levam à ulceração na ponta dos dedos e deixam cicatrizes puntiformes ou em formato de estrela (Fig. 17-28). A pele facial contrai e parece fixada ao osso. O nariz se torna adunco, e a pele ao redor da boca é desenhada em sulcos que irradiam da boca (Fig. 17-29). A curvatura da boca se torna menor, e os lábios adelgaçam. Múltiplas telangiectasias aparecem nas mãos, na face e no tronco, e alças capilares dilatadas são encontradas no leito ungueal proximal. A atrofia e o amolecimento da derme eventualmente tornam a pele mais elástica.

FENÔMENO DE RAYNAUD. A doença de Raynaud é uma desordem vasoespástica idiopática precipitada por alterações na temperatura. O termo fenômeno de Raynaud é utilizado quando as alterações ocorrem na esclerodermia ou em outras doenças do tecido conjuntivo; também é utilizado quando a síndrome ocorre na ausência de outras doenças. O fenômeno de Raynaud é o primeiro sintoma de esclerose sistêmica em 47% dos pacientes e precede o surgimento das alterações cutâneas esclerodermatosas por vários meses ou anos. Isso ocorre durante o curso da doença em 90% a 95% dos pacientes. Um estudo mostrou que 18% dos pacientes com síndrome de Raynaud possuíam esclerose sistêmica. O fenômeno não ocorre comumente com a morfeia ou outras formas localizadas de esclerodermia.

O fenômeno de Raynaud representa uma vasoconstrição episódica das artérias e arteríolas digitais precipitada pelo frio ou estresse. Ele é muito mais comum em mulheres. Existem três estágios durante um único episódio: palidez (branca), na qual o vasoespasmo leva os dedos a ficarem brancos, frios, adormecidos e doloridos; cianose (azul), na qual ocorre o relaxamento do vasoespasmo; e hiperemia (vermelho), na qual o relaxamento resulta em hiperemia reativa e os dedos tornam-se vermelhos.

Os padrões capilares do leito ungueal, conforme detectado por microscopia capilar do leito ungueal, ajudam a distinguir a doença de Raynaud (sem esclerodermia) do fenômeno de Raynaud (associado à esclerodermia). Uma redução nas alças capilares ocorre no fenômeno de Raynaud. Esse fato pode ajudar a predizer quais serão os casos de doença de Raynaud que evoluirão para esclerose sistêmica.

TELANGIECTASIAS. As telangiectasias da síndrome de CREST e esclerodermia possuem uma morfologia única. Elas ocorrem como coleções retangulares uniformes de pequenos vasos planos (macular) com 0,5 cm, que são denominados tapetes telangiectásicos (Fig. 17-27, *A*). Esses tapetes são mais comumente encontrados na face, nos lábios e na palma e no dorso das mãos. As telangiectasias podem estar presentes ao redor dos lábios, da língua e das membranas mucosas. O comprometimento da mucosa oral também sugere síndrome de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditária).

TRATO GASTROINTESTINAL. A fibrose e a atrofia da musculatura lisa podem ocorrer em qualquer porção do trato gastrointestinal (GI). Aproximadamente 10% dos pacientes podem apresentar sintomas GI antes do aparecimento das alterações cutâneas. A disfagia é o sinal mais comum de comprometimento GI.

Disfunção esofágica com hipomotilidade, disfagia, esofagite de refluxo e estricturas fibróticas ocorrem em aproximadamente 90% dos pacientes. O refluxo gastroesofágico em vez de prejuízo da motilidade é a principal causa dos sintomas esofágicos. Estudos de cinefluoroscopia e manométricos revelam peristalse reduzida ou ausente no terço inferior do esôfago. Procedimentos de cintilografia extremamente sensíveis e não invasivos estão disponíveis para a avaliação quantitativa da função esofágica. Não há frequência aumentada de carcinoma esofágico.

A dilatação intestinal e a hipoperistalse são as anormalidades mais comuns do intestino delgado. Elas levam à síndrome da "alça estagnada" com crescimento bacteriano excessivo, má absorção e esteatorreia. Um padrão de dobramento da mucosa do intestino delgado atrófico e esclerótico característico é denominado intestino delgado da esclerodermia sistêmica, quando estudado radiograficamente pela ingestão de bário. As telangiectasias gástricas que sangram, estão localizadas essencialmente na porção superior do trato GI e podem resultar em perda grave de sangue. Saculações com abertura ampla, perda de pregas colônicas e obstipação ocorrem com o comprometimento do cólon.

PULMÕES. A doença pulmonar é uma causa frequente de óbito. Estudos de função pulmonar anormal com capacidade pulmonar vital e total reduzidas são geralmente os primeiros sinais da doença pulmonar. A dispneia é o sintoma mais comum; estertores basais são os sinais mais frequentes. A fibrose intersticial e o espessamento do septo alveolar são as alterações histológicas mais comuns. As alterações fibróticas envolvem tipicamente os campos pulmonares inferiores e efusões pleurais são incomuns. Um padrão reticulonodular difuso em uma distribuição basal pode ser visto na radiografia de tórax. A hipertensão pulmonar ocorre em 33% dos pacientes.

RINS. A doença renal e a hipertensão arterial são as principais causas de morte nos pacientes com esclerodermia sistêmica. Proteinúria, hipertensão arterial e azotemia são sinais de prognóstico ruim, e a morte ocorre usualmente em menos de um ano.

OUTROS ÓRGÃOS. A fibrose miocárdica resulta em arritmias, e a fibrose pulmonar leva à hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita. A poliartralgia ou artrite estiveram entre os sintomas iniciais em 41% dos pacientes. A esclerose do frênulo pode imobilizar a língua. A fibrose das glândulas salivares assessórias pode causar as características clínicas da síndrome de Sjögren.

PROGNÓSTICO. Fatores basais que são os mais preditivos de um prognóstico ruim (rápido progresso da doença e morte precoce) incluem a presença de sinais cardiopulmonares anormais e sedimentos anormais na urina (piúria, hematúria). Subgrupos de pacientes com esclerodermia com anticorpos anticentrômero e histona possuem doença pulmonar ou vascular graves.

Síndrome de CREST

Uma variante mais benigna, crônica e localizada da esclerodermia é denominada síndrome de CREST (inicialmente conhecida como acroesclerose). Os cinco sintomas clínicos dessa doença (calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, comprometimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasia) (Fig. 17-30) são discutidos na seção de esclerose sistêmica. A calcinose é uma característica específica do CREST.

CALCINOSE. A calcinose subcutânea ocorre mais comumente na face palmar da ponta dos dedos. A calcinose também ocorre sobre as proeminências ósseas dos joelhos, cotovelos, coluna vertebral e crista ilíaca. Os depósitos aparecem como nódulos subcutâneos duros que podem eventualmente romper na superfície, descarregando fragmentos de cálcio. Em resposta a esse material estranho, a pele que circunda o cálcio se torna dolorida, vermelha e às vezes cronicamente infectada, o que requer conduta de antibióticos orais.

Embora os pacientes com síndrome de CREST possam progredir para um maior comprometimento da doença sistêmica, aqueles com os marcadores clínicos e sorológicos da síndrome possuem um curso mais benigno, comparado a pacientes com esclerodermia difusa.

Quadro 17-6 **Procedimentos para a Esclerose Difusa**

- Biopsia da pele profunda
- Análise sistêmica
- Microscopia capilar do leito ungueal no consultório
- ANA (centrômero)
- Anticorpos: SS-A (Ro), SS-B (La), Sm, nRNP Scl-70
- Funcionamento do órgão

A diferenciação clínica entre a síndrome de CREST e a doença de Hendu-Osler-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditária) é difícil porque a telangiectasia pode ser a característica clínica mais proeminente em ambas as doenças. Entretanto, os pacientes com síndrome de CREST usualmente apresentam anticorpos anticentrômero no soro.

DIAGNÓSTICO DA ESCLERODERMIA DIFUSA

Anticorpos circulantes específicos são úteis para o estabelecimento do diagnóstico. A maioria dos outros estudos laboratoriais não é específica (Quadro 17-6).

AUTOANTICORPOS. Os anticorpos antinucleares podem ser detectados em mais de 85% a 95% dos pacientes com esclerose sistêmica. Anticorpos contra o centrômero são encontrados com mais frequência em pacientes com doença limitada; os autoanticorpos são encontrados em até 96% dos pacientes com CREST ou acroesclerodermia e esclerose limitada aos dedos, e em apenas 21% dos pacientes com esclerose difusa (Tabela 17-13).

Tabela 17-13 Autoanticorpos Comumente Presentes no Soro de Pacientes com Esclerodermia

Autoanticorpo	Frequência de ocorrência	Padrão FAN em células Hep-2	Associações clínicas
ACA	20%-59% esclerodermia	Placa nuclear metafásica difusa pontilhada nas células em divisão	Esclerodermia limitada, fenômeno de Raynaud, menos fibrose pulmonar e crise renal
Scl-70	20%-30% esclerodermia	Nuclear homogêneo e nucleolar pontilhado	Comprometimento difuso da pele, fibrose pulmonar intersticial, doença vascular periférica, ? associação com câncer
Th/To	4%-10% esclerodermia	Nucleolar homogêneo	? Associação com dedos inchados, comprometimento do intestino delgado, níveis baixos de hormônios tireoidianos, menos artrite
Fibrilarina (U3-RNP)	6%-8% esclerodermia	Nucleolar agrupado	Mais comum em pacientes afrodescendentes e com doença difusa, mais doença grave
RNA polimerase I	4%-20% esclerodermia	Nucleolar pontilhado	Doença difusa
RNA polimerase II	4% esclerodermia	Nucleolar pontilhado	Doença difusa, também encontrada em pacientes com LES e síndrome de sobreposição
RNA polimerase III	23% esclerodermia	Nuclear pontilhado	Doença difusa
PM-Sc-1	2%-5% esclerodermia	Nucleolar homogêneo	Sobreposição com PM-DM

ACA, anticorpo anticentrômero; *PM-DM*, polimiosite-dermatomiosite; *LES*, lúpus eritematoso sistêmico.

A frequência de anticorpos em pacientes com esclerose sistêmica é a seguinte: anticentrômero (21% a 32%), antiScl-70 (45%) e antinucleolar (15%). Mais de um entre os três anticorpos é raramente demonstrado no soro de qualquer indivíduo. Um entre os três anticorpos é encontrado em 66% dos soros de pacientes com esclerose sistêmica (ES). O anticorpo antiScl-70 é encontrado quase que exclusivamente no soro de pacientes com ES difusa (comprometimento da pele do tronco).

Um subgrupo de pacientes com anticorpos anticentrômero e histona apresenta doença pulmonar ou vascular grave.

OUTROS ESTUDOS. A hipergamaglobulinemia (mais frequentemente IgG) ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes. O VHS está elevado (20 a 80 mm/h) em 60% dos casos. Existem muitos outros achados não específicos.

SÍNDROME DE CREST



Figura 17-30 As telangiectasias são planas, não pulsáteis e aparecem em grupos próximos denominados tapetes. Esclerodactilia significa o espessamento da pele dos dedos das mãos e dos pés. Nessa forma limitada da esclerodermia, o comprometimento da pele permanece tipicamente distal aos cotovelos e joelhos. Ela começa da porção distal dos dedos e avança em direção proximal. O processo também pode acontecer na face, sobre o antebraço (rugas diminuídas) e ao redor da boca (sulcos radiais). Os lábios se tornam mais delgados. A abertura da boca está reduzida em tamanho. A esclerodactilia evolui através de três fases: fase edematosa, fase indurativa e fase atrófica. A fase edematosa inicia com o inchamento dos dedos, enrijecimento matinal e artralgias. Essa fase dura meses a anos. A pele se torna espessada, brilhante e esticada na fase indurativa. Essa fase dura anos. Finalmente, a pele se torna frágil e elástica.

MICROSCOPIA CAPILAR DO LEITO UNGUEAL NO CONSULTÓRIO

Uma técnica foi descrita para caracterizar as telangiectasias vistas no leito ungueal proximal das várias doenças do tecido conjuntivo. O padrão de esclerodermia é distinto e também é visto na dermatomiosite. A familiaridade com essa técnica pode ajudar a diferenciar os pacientes com lúpus e dermatomiosite dos pacientes que apresentam erupções cutâneas que parecem similares. A técnica usada por Minkin e Rabhan é a seguinte:

Uma gota de óleo mineral é colocada sobre cada unha. O oftalmoscópio é configurado para 40×, resultando em um aumento de 10×. O instrumento é posicionado próximo, mas não tocando, o óleo. Os capilares são geralmente mais bem visualizados no leito ungueal do quarto dedo. Uma vez que o campo de observação é menor do que a microscopia de campo largo, o oftalmoscópio deve ser movido sobre toda a unha. Uma técnica para usar uma câmera de televisão para gravar as características capilares do leito ungueal foi descrita.

NORMAL. Nas pessoas normais os capilares são vistos como delgados, de alças normais, com um espaço pequeno e alinhado entre os membros aferentes e eferentes, em um padrão perpendicular à unha (Fig. 17-31).

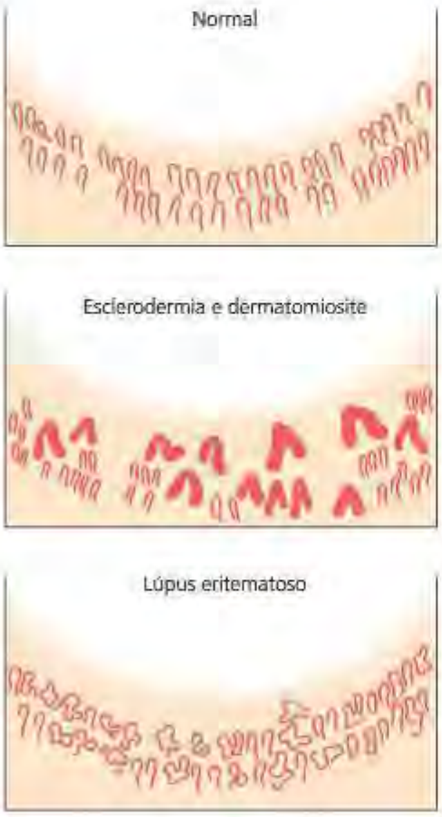


Figura 17-31 Microscopia capilar do leito ungueal no consultório. Nas pessoas normais, os capilares são vistos como alças delgadas e regulares. Na esclerodermia e dermatomiosite, as alças capilares estão aumentadas, deformadas e dilatas. Muitas alças capilares foram perdidas. No lúpus, os capilares são sinuosos, mas há pouca dilatação das alças capilares. (De Minkin W, Rabhan NB: *J Am Acad Dermatol* 7:190, 1982.)

SÍNDROMES DE SOBREPOSIÇÃO (ESCLERODERMIA, DERMATOMIOSITE). O padrão de esclerodermia (megacapilares e/ou avascularidade) (Fig. 17-31) visualizado em 74% dos pacientes com esclerodermia consiste em capilares aumentados e deformados com dilatação dos dois membros da alça, que são frequentemente repletos de sangue ("alça em salsicha"). Há uma desorganização marcante na disposição das alças. A perda dos capilares produz diversas áreas avasculares e rompimento da aparência ordenada do leito capilar. Os pacientes com o fenômeno de Raynaud que se apresentam com avascularidade e/ou uma média de mais de dois megacapilares por dedo tendem a progredir para um espectro de desordem de esclerodermia. O mesmo padrão é visto em 82% dos pacientes com dermatomiosite.

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO. O padrão de esclerodermia está presente em 63%, o padrão de lúpus em 22%; 73% possuem formação capilar em escova. A presença de capilares em escova sugere doença mista do tecido conjuntivo (Fig. 17-32).

LÚPUS. No lúpus há alças capilares sinuosas "tortuosas", mas há relativamente pouca dilatação dos membros capilares. Algumas vezes, o comprimento da alça está aumentado e pode relembrar um glomérulo renal. Geralmente, há alguma desorganização do padrão capilar, mas áreas avasculares são vistas apenas raramente.

As alterações são distintas o suficiente, de modo que um observador relativamente inexperiente pode distinguir de modo acurado entre os pacientes com esclerodermia e aqueles com LE sistêmico ou artrite reumatoide. Existe uma forte associação entre o grau de visibilidade das anormalidades capilares e o comprometimento dos órgãos.

TRATAMENTO

TERAPIA SISTÊMICA. Penicilamina, metotrexato, fotoferese, relaxina, interferons e ciclosporina foram todos estudados em ensaios clínicos controlados com resultados variáveis. Diversos relatos para outras drogas existem. Não há uma terapia globalmente eficaz.

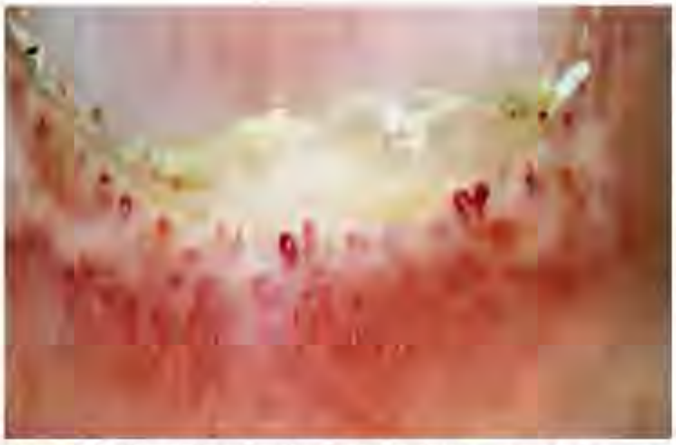


Figura 17-32 Microscopia capilar do leito ungueal. Doença mista do tecido conjuntivo. A presença de capilares em escova é sugestiva de doença mista do tecido conjuntivo.

A penicilamina (500 a 1.500 mg/dia) é geralmente o tratamento de escolha para a esclerose sistêmica progressiva. A resposta clínica a esse agente é variável. Não há vantagem em usar a penicilamina em doses superiores a 125 mg a cada dois dias.

MANEJO DA DOENÇA CUTÂNEA. As úlceras cutâneas são protegidas com um curativo oclusivo, como, por exemplo, o DuoDERM®. As úlceras isquêmicas na ponta dos dedos podem ser protegidas com pequeno invólucro plástico. A infecção é sinalizada por eritema abrupto, inchaço e dor aumentada, sendo normalmente causada por estafilococos. Uma lubrificação adequada da pele é difícil de manter. Os pacientes devem se banhar menos e fazer uso de hidratantes. O prurido tende a ocorrer precocemente no curso da doença difusa, especialmente sobre os antebraços, e desaparece após meses ou vários anos. Hidratantes antiprurido, como, por exemplo, loção Sarna® podem ajudar.

Abordagens médicas satisfatórias para a calcitose ainda não foram desenvolvidas. Uma excisão cirúrgica simples pode ser realizada se a pele adjacente estiver intacta e não infiltrada com cálcio, o que pode interferir com a cicatrização cutânea. Quando a pele está ulcerada e com tratos fistulosos comunicantes com depósitos em níveis mais profundos, o fechamento primário da lesão não é possível. Reações inflamatórias intensas e estéreis que rodeiam os depósitos de hidroxiapatita, juntamente com sintomas constitucionais, como, por exemplo, febre de baixo grau, podem ser melhorados profundamente por um curso de colchicina oral 0,5 mg uma ou duas vezes diariamente por 7 a 10 dias.

Um programa de fisioterapia diário que enfatiza o completo espectro de movimento de todas as grandes articulações é importante.

As terapias para esclerodermia têm como alvo o sistema imune, com o objetivo de reduzir a inflamação e o dano tecidual secundário e fibrose. O alvo terapêutico por trás da doença vascular é designado para melhorar os sintomas do fenômeno de Raynaud e para reduzir o dano isquêmico aos órgãos comprometidos. Poucos ensaios clínicos controlados de terapia existem. Ensaios clínicos recentes demonstram resultados promissores no tratamento da doença pulmonar intersticial com ciclofosfamida e tratamento da doença vascular dos pulmões e dedos com antagonistas do receptor da endotelina, com o inibidor de fosfodiesterase sildenafil e com as prostaciclinas. Os ensaios clínicos com metotrexato mostram apenas um benefício modesto no controle da doença cutânea associada à esclerodermia. As prostaciclinas são uma opção terapêutica nos pacientes com fenômeno de Raynaud secundário. *PMID: 17917543*

Esclerodermia localizada

O fenômeno de Raynaud, a acroesclerose ou o comprometimento de órgãos internos não acontece na esclerodermia localizada. Existem diversas variantes (Quadro 17-7).

MORFEIA (Fig. 17-33)

A morfeia é mais comum em mulheres; ela pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum após os 30 anos. Assim como na esclerodermia, a morfeia começa espontaneamente e está relacionada ao espessamento ou à esclerose da pele. As duas doenças diferem em aparência, na extensão das lesões e na evolução. A esclerodermia aparece como um espessamento restritivo da pele com alteração mínima em sua cor, progride de forma a comprometer grandes áreas contíguas da pele e não melhora com o tempo. As lesões da morfeia iniciam como uma ou várias áreas circunscritas de indução arroxeada.

Após semanas ou meses, a maior parte da região central descolorada se torna espessada, firme, sem pelo e de cor amarelo-claro. A superfície lisa, amorfa, branca, e cérea está elevada, em con-

Quadro 17-7 **Classificação da Esclerodermia Localizada Juvenil**

Morfeia circunscrita	Superficial	Oval ou redonda, circunscrita a áreas de indução limitada à derme e epiderme, frequentemente com pigmentação alterada e violácea, halo eritematoso (anel lilás), que pode ser único ou múltiplo.
	Profunda	Oval ou redonda, indução profunda circunscrita da pele, envolvendo tecido subcutâneo, que se estende para a fascia e pode acometer o músculo subjacente. A lesão pode ser única ou múltipla. Algumas vezes, o local de acometimento primário é o tecido subcutâneo sem acometimento da pele.
Esclerodermia linear	Tronco/ membros	Indução linear acometendo a derme, o tecido subcutâneo e, algumas vezes, o músculo e osso; afeta o tronco e os membros.
	Cabeça	*En coup de sabre*. Indução linear que afeta a face e o couro cabeludo e, algumas vezes, envolve o músculo e o osso.
		Síndrome de Parry-Romberg ou atrofia hemifacial progressiva: perda tecidual em um dos lados da face que acomete a derme, o tecido subcutâneo, o músculo e o osso. A pele é móvel.
Morfeia generalizada		A indução da pele tem início como placas individuais (quatro ou mais com mais de 3 cm) que tornam-se confluentes e envolvem pelo menos dois dos sete locais anatômicos (cabeça e pescoço, membro superior direito, membro superior esquerdo, membro inferior direito, membro inferior esquerdo, tronco anterior e tronco posterior).
Morfeia pan-esclerótica		Acometimento circunferencial de membro(s) afetando a pele, o tecido subcutâneo, o músculo e o osso. A lesão pode também acometer outras áreas do corpo sem acometimento de órgão interno.
Morfeia mista		Combinação de dois ou mais dos subtipos citados acima. A ordem de classificação de subtipos concomitantes, especificada entre colchetes, acompanhará sua representação predominante em cada paciente individualmente (p. ex., morféia mista [linear-circunscrita]).

Adaptado de Laxer RM: *Curr Opin Rheumatol* 18(6):606-613, 2006. *PMID: 17053506*

MORFEIA



Figura 17-33 Uma única ou poucas áreas ovais de eritema e edema sem fenda aparecem tipicamente no tronco. Uma borda violácea (anel lilás) rodeia a área indurada. O centro da lesão desenvolve então placas lisas, amarelo-claras sem pelos ou hiperpigmentadas, e a habilidade de transpirar é perdida.

traste com a pele difusamente restrita da esclerodermia. A borda inflamada ativa de cor violácea ou lilás é um aspecto altamente característico da morfeia. Durante o estado ativo, as placas circulares a ovais lentamente se estendem perifericamente, mas não aumentam muito em tamanho. As lesões ativas persistem de 1 a 25 anos. As lesões inativas deixam sua marca. Embora a maior parte da indução e do espessamento da pele desapareçam, as áreas previamente envolvidas podem exibir atrofia e uma hiperpigmentação marrom mosqueada na borda e na área da placa previamente espessada. O restante da lesão se torna hipopigmentada.

Múltiplas placas pequenas e brancas (morfeia gutata) são uma forma rara de morfeia. A maior parte dos casos relatados são provavelmente casos de líquen escleroso e atrófico; na verdade, as duas doenças podem aparecer simultaneamente no mesmo paciente.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL. Anticorpos antiDNA têm sido relatados em algumas crianças. A presença de anticorpos anti-histona (AHAs) foi demonstrada na esclerodermia localizada. Os AHAs foram detectados em 42% dos pacientes com esclerodermia localizada e em 87% dos pacientes com morfeia generalizada. A presença de AHAs se correlaciona fortemente com o número de lesões de morfeia, o número total de lesões e o número de áreas do corpo comprometidas. O ANA não se correlaciona com a presença ou número de lesões lineares. A relação da morfeia com a infecção por *Borrelia* permanece indeterminada.

BIOPSIA. As características histopatológicas variam com o curso da doença. As lesões iniciais ativas apresentam células inflamatórias na derme e no tecido subcutâneo. A inflamação é mais marcante na borda violácea. O colágeno se torna eosinófilo e aumenta de forma a ocupar regiões do tecido adiposo subcutâneo. A inflamação e a esclerose diminuem com o tempo.

TRATAMENTO. As placas assintomáticas provavelmente devem permanecer intocadas para curarem espontaneamente. Esteroides tópicos e oclusão podem induzir uma leve melhora.

A indução de atrofia pela infiltração com triancinolona acetonida (10 mg/mL) pode ser útil nas áreas em que o espessamento da pele resultou em desconforto ou limitação do movimento. O tecido espessado oferece grande resistência à infiltração, e áreas dispersas pontuadas de atrofia, em vez de uma redução uniforme na espessura da placa, podem constituir o resultado final do processo.

O sulfato de hidroxicloroquina (200 mg) pode ser considerado para pacientes que possuem múltiplas lesões e que na biopsia de pele se mostram em um estágio inflamatório ativo. A dosagem no adulto é de 200 mg de hidroxicloroquina duas vezes ao dia. A indução pode estar acentuadamente reduzida ou desaparecer de 2 a 4 meses. A medicação deve ser descontinuada após a melhora da lesão. O exame do fundo de olho deve ser realizado por um oftalmologista antes de iniciar a terapia com antimaláricos e monitorado periodicamente.

Calcipotriene (Dovonex®) 0,005% em creme pode ser um tratamento eficaz para a esclerodermia localizada. A pomada de calcipotriene a 0,005% foi aplicada sem oclusão pela manhã, mas com oclusão à noite. Os efeitos da aplicação são evidentes após um mês.

ESCLERODERMIA LINEAR

As lesões da esclerodermia linear possuem faixas de pele esclerótica que frequentemente cruzam as linhas da articulação e levam a contraturas articulares leves, mas ocasionalmente graves e incapacitantes. Diferentemente da placa morfeia oval, o processo inflamatório e fibrótico pode comprometer o tecido subcutâneo e muscular adjacente, que leva a faixa fibrótica a se tornar mais firmemente ancorada (Fig. 17-34). Um grande estudo forneceu os seguintes dados. A relação mulheres-homens é 4:1, e 83% dos pacientes possuem menos de 25 anos de idade quando a doença se inicia. O trauma nas áreas comprometidas precede as lesões em 23% dos casos. O surgimento é geralmente lento e insidioso. A maioria das lesões ocorre nas extremidades, e duas ou mais lesões aparecem simultaneamente (61%), com frequência bilateralmente (46%). Contraturas articulares ocorrem em 56% dos pacientes. O paciente típico possui a doença ativa por 2 a 3 anos. Permanece controverso o quanto a esclerodermia linear segue as linhas de Blaschko.

LABORATÓRIO. Em um estudo, a eosinofilia do sangue periférico (200 a 2.500 células/mm³) ocorreu em 50% dos pacientes com doença ativa precoce e declinou com o tempo. A frequência de anticorpos antinucleares (células Hep-2) foi de 46%. Anticorpos contra DNA de fita simples estavam presentes em 50% dos pacientes e foram mais comuns naqueles com contraturas articulares e duração da doença superior a dois anos, mas o nível de anticorpo não se correlaciona com a extensão da doença. A morfeia ocorreu em 50% dos pacientes.

TRATAMENTO. A fisioterapia precoce e continuada é crucial para manter o movimento adequado da articulação. Metotrexato (MTX) de 0,3 a 0,6 mg/kg por semana e metilprednisolona 30 mg/kg intravenosa em pulsos 3 dias por mês, durante 3 meses, foram eficazes após 3 meses de tratamento. Fototerapia UVA1 de baixa dose pode ser altamente eficaz para as placas escleróticas, mesmo em pacientes com esclerodermia localizada avançada e com lesões de rápida evolução. A terapia com psoraleno creme e luz ultravioleta A (PUVA) pode ser eficaz.

EM GOLPE DE SABRE

A forma mais distinta de esclerodermia localizada é a morfeia das regiões frontoparietal da face e do couro cabeludo, denominada *em golpe de sabre*, assim chamada porque parece que a lâmina de uma espada golpeou uma linha afilada, profunda e vertical na face (Fig. 17-35). A área comprometida pode apresentar todas as características da morfeia. Com o tempo, pode ocorrer a atrofia de um lado da face, dando a impressão de que a lâmina foi girada para o lado para remover uma grande quantidade de pele após repousar verticalmente. A esclerodermia frontoparietal pode ocorrer ao longo das linhas de Blaschko.



Figura 17-34 A morfeia linear ocorre como uma única faixa linear, geralmente ao longo do comprimento de um membro. A fáscia profunda está mais próxima à derme do que ao tronco. Isso pode explicar por que as lesões podem estar fixadas às estruturas adjacentes e se estenderem ao músculo e osso.



Figura 17-35 A morfeia linear frontoparietal (*em golpe de sabre*) é uma depressão sugestiva de pancada de espada. Lesões extensas podem causar atrofia hemifacial.

Capítulo 18

Síndromes de Hipersensibilidade e Vasculite

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Síndromes de hipersensibilidade**
- **Eritema multiforme**
- **Espectro patológico da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica**
  - Síndrome de Stevens-Johnson
  - Necrólise Epidérmica Tóxica
- **Eritema Nodoso**
- **Vasculite**
- **Vasculite de Pequenos Vasos**
  - Vasculite de hipersensibilidade
  - Púrpura de Henoch-Schönlein
- **Dermatoses neutrofílicas**
  - Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda)
  - Eritema elevado diutino
  - Pioderma gangrenoso
- **Doença de Schamberg**

SÍNDROMES DE HIPERSENSIBILIDADE

As síndromes de hipersensibilidade estão exibidas na Figura 18-1.

ERITEMA MULTIFORME

O eritema multiforme (EM) é uma doença inflamatória aguda relativamente comum e frequentemente recorrente. Muitos fatores foram implicados na etiologia do EM, incluindo inúmeros agentes infecciosos, fármacos, agentes físicos, radioterapia, gravidez e malignidades internas (Quadro 18-1). Em aproximadamente 50% dos casos nenhuma causa pode ser encontrada. O EM está comumente associado a uma infecção aguda do trato respiratório superior, à infecção pelo vírus herpes simples (HSV) ou a uma infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae*, como, por exemplo, a pneumonia atípica primária.

Quadro 18-1 **Eritema Multiforme**

Etiologia

Infecções (viral, bacteriana, fúngica, por protozoários
Vírus herpes simples 1 e 2
Mycoplasma pneumoniae
Infecções fúngicas
Medicamentos

Tratamento

EM aguda	Eritema multiforme recorrente
Observação	Aciclovir oral
Anti-histamínicos orais	Valaciclovir
Esteroides tópicos	Fanciclovir
Aciclovir	Dapsona
Prednisona	Hidroxicloroquina
	Azatioprina
	Ciclosporina
	Talidomida

SÍNDROMES DE HIPERSENSIBILIDADE

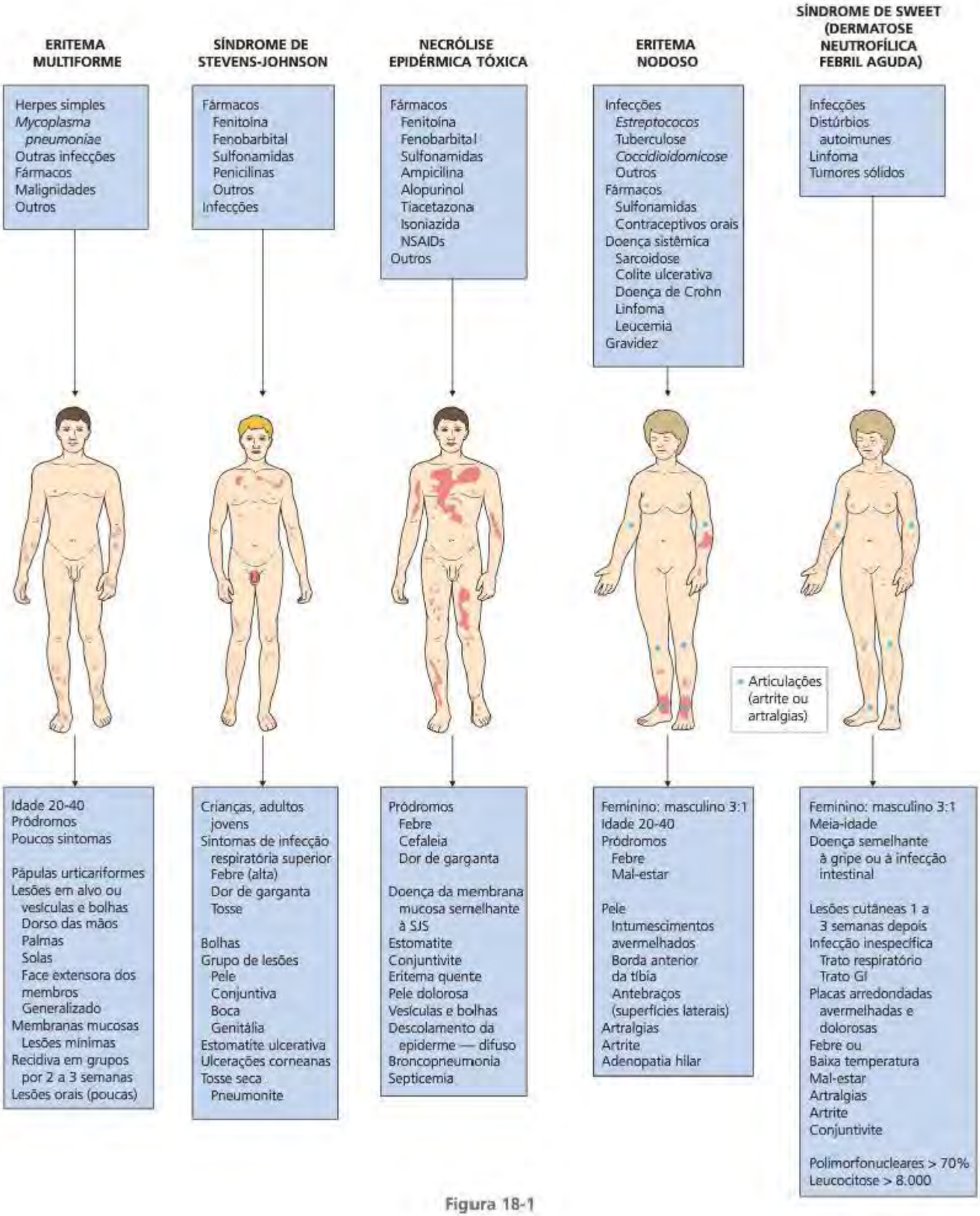


Figura 18-1

CLASSIFICAÇÃO. Uma nova classificação, baseada no padrão e na distribuição das lesões cutâneas, separa o eritema multiforme maior da síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da necrólise epidérmica tóxica (NET). (Ver a seção sobre síndrome de Stevens-Johnson.) O eritema multiforme difere da síndrome de Stevens-Johnson e da necrólise epidérmica tóxica pela sua ocorrência em homens mais jovens, pelas recidivas frequentes, por apresentar menos febre, pelas lesões mucosas mais brandas e pela ausência de associação com doenças vasculares do colágeno, vírus da imunodeficiência humana ou câncer. O herpes recente ou recorrente constitui o principal fator de risco para o EM. Os fármacos apresentam frações etiológicas mais altas para a SSJ e a NET.

HERPES ASSOCIADO AO EM RECORRENTE. O EM associado ao herpes se desenvolve em apenas alguns dos muitos indivíduos que experimentam a infecção recorrente pelo vírus herpes simples. Em alguns adultos e crianças, o EM se desenvolve após cada episódio de herpes simples. Amostras de biopsia cutânea das lesões do EM de pacientes com doença recorrente exibem DNA específico do HSV na maior parte dos casos.

PATOGÊNESE

Estudos sugerem que a formação de complexos imunes e a sua subsequente deposição na microvasculatura podem desempenhar um papel na patogênese do EM. Complexos circulantes e a deposição de C3, imunoglobulina M (IgM) e fibrina ao redor dos vasos sanguíneos dermais superiores foram encontrados na maior parte dos pacientes com EM. Histologicamente, um infiltrado mononuclear está presente sobre esses mesmos vasos sanguíneos dermais superiores; na outra vasculite cutânea mediada por complexos imunes (vasculite leucocitoclástica), os leucócitos polimorfonucleares estão presentes. O EM exibe infiltrado inflamatório liquenoide e necrose epidérmica que afeta principalmente a camada basal. Os queratinócitos necróticos variam desde células individuais até necrose epidérmica confluente. A junção epidermodérmica exibe alterações que variam da alteração vaculoar a vesículas subepidérmicas. O infiltrado dermal é principalmente perivascular. A SSJ possui um padrão predominantemente necrótico, no qual são encontradas uma necrose epidérmica importante e infiltração inflamatória mínima. A concentração acrossiringea de necrose de queratinócitos no EM ocorre nos casos relacionados a fármacos, sendo mais provavelmente acompanhada por um infiltrado inflamatório dérmico que contém eosinófilos. A concentração do fármaco no suor pode explicar esse padrão, com os mecanismos tóxicos e imunológicos subsequentes que levam a uma lesão completamente desenvolvida. O eritema multiforme apresenta um infiltrado celular de alta densidade, rico em linfócitos T. Em contraposição, a necrólise epidérmica tóxica se caracteriza por um infiltrado celular pobre, no qual os macrófagos e os dendrócitos predominam.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas prodrômicos, a configuração morfológica das lesões e a intensidade dos sintomas sistêmicos variam. As formas mais brandas da doença podem ser precedidas por mal-estar, febre ou pruridos e ardências no local em que a erupção virá a ocorrer. As erupções cutâneas são mais características, e a classificação é baseada na sua forma. Lesões mucosas podem ocorrer em até 70% dos casos. Os locais mais comuns são os lábios e a mucosa bucal. O diagnóstico diferencial está listado no Quadro 18-2.

Quadro 18-2 **Diagnóstico Diferencial do Eritema Multiforme**

Penfigoide bolhoso
Dermatite herpetiforme
Erupções medicamentosas
Vasculite leucocitoclástica
Lúpus eritematoso
Pitiríase rósea
Erupção polimórfica leve
Síndrome de Stevens-Johnson
Necrólise epidérmica tóxica
Urticária
Vasculite urticariforme
Exantemas virais



Figura 18-2 Eritema multiforme. As lesões podem estar concentradas nas extremidades.

LESÕES EM ALVO E PÁPULAS. As lesões em alvo e as pápulas são as erupções mais características. Maculopápulas vermelho-escuras, arredondadas, surgem repentinamente em um padrão simétrico no dorso das mãos e dos pés e no aspecto extensor dos antebraços e pernas. O tronco pode estar envolvido nos casos mais graves. As lesões iniciais coçam, ardem ou são assintomáticas. O diagnóstico pode não ser suspeitado até que as lesões iniciais inespecíficas evoluam para as lesões em alvo durante um período de 24 a 48 horas (Figs. 18-2 a 18-4). A clássica "íris" ou lesões em alvo resultam da propagação centrífuga da maculopápula avermelhada até uma circunferência de 1 a 3 centímetros enquanto o centro se torna cianótico, purpúrico ou vesicular. A lesão em alvo madura consiste em duas zonas distintas: uma zona interna de lesão epidérmica aguda com necrose ou vesículas e uma zona externa de eritema. Pode existir uma zona intermediária de edema pálido. Os alvos parcialmente formados com bordas anuladas ou lesões em alvo nas palmas e solas são menos característicos e se assemelham clinicamente à urticária. As lesões individuais se resolvem em uma a duas semanas sem deixar cicatriz, mas com hiperpigmentação, enquanto novas lesões surgem em grupos.

As vesículas e as erosões podem estar presentes na cavidade oral. O episódio completo dura aproximadamente um mês.



Figura 18-3 Eritema multiforme. Os lábios, o palato e a gengiva frequentemente são afetados. A inflamação geralmente é branda e as lesões se curam sem cicatrizes.







Figura 18-4 Lesões em alvo nas palmas e solas são altamente características do eritema multiforme. As lesões começam como máculas avermelhadas foscas que desenvolvem uma vesícula no centro. A periferia se torna cianótica.

INVESTIGAÇÕES LABORATORIAIS. Taxa de hemossedimentação elevada e leucocitose moderada são encontradas nos casos mais graves. A biopsia é realizada nos casos atípicos. A imunofluorescência direta pode ser necessária para excluir outras doenças bolhosas.

TRATAMENTO. Os casos brandos não são tratados. Os pacientes com muitas lesões em alvo respondem rapidamente a um ciclo de uma a três semanas de prednisona. A prednisona (40 a 80 mg/dia) é continuada até que o controle seja atingido, sendo então, reduzida gradual e rapidamente em uma semana. O tratamento com prednisona pode abortar uma recidiva com sucesso. O aciclovir oral (400 mg duas vezes/dia) usado continuamente previne o EM recorrente associado ao herpes em muitos casos (Fig. 18-5). O EM associado ao herpes não é prevenido se o aciclovir oral for administrado depois que a recidiva do herpes simples estiver evidente e não tem utilidade depois que o EM tiver ocorrido. O aciclovir tem sido utilizado continuadamente por alguns pacientes durante anos sem quaisquer efeitos adversos aparentes. Os pacientes com eritema multiforme recorrente devem receber aciclovir oral (quando o HSV não constituir um fator precipitante óbvio) por 6 meses. O valaciclovir e o fanciclovir são mais bem absorvidos do que o aciclovir e podem ser usados por pacientes que não respondam a este. Se esses tratamentos falharem, a dapsona ou as drogas antimaláricas podem ser tentadas. A supressão parcial ou completa foi evidente nos pacientes tratados com dapsona (100 a 150 mg diariamente). A azatioprina foi utilizada com sucesso em pacientes com doença grave, para os quais todos os outros tratamentos falharam. A resposta ao tratamento foi dose dependente (100 a 150 mg diariamente). A condição recidivou quando houve descontinuação do tratamento.

Os pacientes com EM recorrente crônica receberam 100 mg/dia de talidomida depois que os outros tratamentos falharam, particularmente o aciclovir e a prednisona. A talidomida foi dada no início de cada episódio. A duração dos episódios foi reduzida em 11 dias, em média. Os pacientes com EM recorrente frequente receberam tratamento contínuo. As lesões desapareceram em um intervalo de 5 a 8 dias, e a remissão foi mantida com o tratamento em doses baixas.



Figura 18-5 Eritema multiforme. Um episódio pode ser precipitado pela infecção pelo herpes simples.

ESPECTRO PATOLÓGICO DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

INTRODUÇÃO. A SSJ e a NET são doenças raras com uma incidência anual de 1,2 a 6 e de 0,4 a 1,2 por milhão de pessoas, respectivamente. Os pacientes em maior risco são aqueles com genótipos acetiladores lentos, os pacientes imunocomprometidos (p. ex., infecção pelo HIV, linfoma) e os pacientes com tumor cerebral submetidos à radioterapia e que recebem antiepiléticos. Os medicamentos estão implicados em mais de 95% dos pacientes com NET. A etiologia da SSJ é menos bem definida, uma vez que se alega que 50% dos casos descritos de SSJ estejam relacionados a fármacos. Os medicamentos mais frequentemente implicados são mostrados no Quadro 18-3.

A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica foram tradicionalmente consideradas as formas mais graves de eritema multiforme (EM). Foi proposto que a EM *major* seja distinta da SSJ e da NET com base no critério clínico. O conceito proposto é o de separar um espectro de EM de um espectro de SSJ/NET. O EM, caracterizado pelas típicas lesões em alvo, é um distúrbio pós-infeccioso, muitas vezes recorrente, mas com baixa morbidade. O segundo espectro (SSJ/NET), caracterizado por vesículas disseminadas e máculas purpúricas, geralmente constitui uma grave reação induzida por fármacos com alta morbidade e um prognóstico ruim. Nesse conceito, a SSJ e a NET podem ser apenas tipos do mesmo processo induzido por fármacos que pode variar em gravidade.

Uma classificação em três graus foi proposta e o grau de envolvimento cutâneo na NET e na SSJ é mostrado no Quadro 18-4.

Quadro 18-3 **Fármacos que Provocam Necrólise Epidérmica Tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson**

Alopurinol
Antibióticos
Cloranfenicol
Macrolídeos
Penicilina
Quinolonas
Sulfonamidas
Anticonvulsivantes
Carbamazepina
Lamotrigina
Fenobarbital
Fenitoína
Valproato
NSAIDs (drogas anti-inflamatórias não esteroides)

Quadro 18-4 **Classificação da SSJ/NET**

Grau 1: SSJ - Erosões mucosas e descolamento epidérmico abaixo de 10%
Grau 2: Superposição de SSJ/NET- Descolamento epidérmico entre 10% e 30%.
Grau 3: NET — Descolamento epidérmico maior que 30%

PREVENDO O RESULTADO DO PACIENTE. Um sistema de pontuação para a NET, denominado escore SCORTEN de gravidade da doença, foi desenvolvido para prever a mortalidade do paciente (Quadro 18-5). Sete parâmetros recebem um ponto se positivos ou zero, se negativos. O cômputo da soma dos escores resulta em um "SCORTEN" que varia de 0 a 7, com um escore de 0 ou 1 que prognostica uma mortalidade de 3,2% e uma pontuação de cinco ou mais que indica uma mortalidade maior que 90%.

EVOLUÇÃO DAS LESÕES NA SSJ E NA NET. As lesões cutâneas surgem primeiramente no tronco e, então, estendem-se para o pescoço, a face e as extremidades superiores proximais. As porções distais dos braços geralmente são poupadas, mas as palmas e as solas podem constituir um local de envolvimento inicial. O eritema e as erosões das mucosas bucal, ocular e genital estão presentes em mais de 90% dos pacientes. O epitélio do trato respiratório está envolvido em 25% dos casos de NET, e lesões gastrointestinais também podem ocorrer. As lesões cutâneas são hipersensíveis e as erosões mucosas são dolorosas. Primeiramente, as lesões surgem como máculas vermelho-escuras que têm uma tendência de coalescer. As lesões maculares assumem uma tonalidade acinzentada. Esse processo pode ocorrer em horas ou levar vários dias. A epiderme necrótica então se destaca da derme e o líquido preenche o espaço para formar vesículas. Estas se rompem facilmente (flácidas) e se estendem lateralmente com uma leve pressão do polegar à medida que mais epiderme necrótica é deslocada lateralmente (sinal de Nikolsky). A pele se assemelha a um papel de cigarro molhado enquanto é deslizada pela pressão para revelar grandes áreas de derme hemorrágica.

Síndrome de Stevens-Johnson

A doença vesículo-bolhosa da pele, da boca, dos olhos e da genitália é denominada síndrome de Stevens-Johnson. A doença ocorre mais frequentemente em crianças e adultos jovens. A erupção cutânea é precedida por sintomas de uma infecção do trato respiratório superior. Uma tosse áspera, seca e alterações irregulares ao exame por radiografia de tórax indicam comprometimento pulmonar. Os pacientes com doença limitada podem estar fracos e letárgicos, mas o prognóstico é bom com o tratamento conservador. A mortalidade se aproxima de 10% nos pacientes com doença extensa. A febre é elevada durante os estágios ativos. As lesões orais podem continuar por meses.

SINTOMAS INICIAIS. Os sintomas iniciais são febre, ardência nos olhos e dor à deglutição. Os sintomas precedem as manifestações cutâneas em 1 a 3 dias.

LESÕES CUTÂNEAS. As lesões cutâneas na SSJ são alvos planos, atípicos, ou máculas purpúricas que são disseminadas ou distribuídas, primeiro pelo tronco e depois se espalhando para o



Figura 18-6 Síndrome de Stevens-Johnson. Vesículas que não formam o alvo típico do eritema multiforme podem surgir nas palmas e solas.

Quadro 18-5 **Sistema de Pontuação para Prognóstico do Resultado do Paciente na Necrólise Epidérmica Tóxica**

Variáveis SCORTEN*	SCORTEN total	Taxa de mortalidade prevista (%)
Extensão de descolamento epidérmico >10%	0-1	3,2
Idade > 40 anos	2	12,1
História de malignidade	3	35,3
Frequência cardíaca > 120 bpm	4	58,3
Ureia > 10 mmol/L	≥5	90
Glicose > 14 mmol/L		
Bicarbonato < 20 mmol/L		

*Um ponto é marcado para cada variável da coluna esquerda presente nas primeiras 24 horas após a admissão. Cartotto R, *et al.*: *J Burn Care Res* 29(1):141 2008. PMID: 18182912



Figura 18-7 Síndrome de Stevens-Johnson. As lesões atípicas em alvo consistem em máculas vermelhas arredondadas, algumas das quais apresentam uma vesícula central.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON



Figura 18-8 Vesículas presentes na conjuntiva **(A)** e na boca **(B** e **C)**. Descamação, ulceração e necrose na cavidade oral interferem na alimentação. As lesões genitais **(D)** provocam disúria e interferem na micção.

pescoço, face e extremidades proximais superiores. As palmas e as solas podem ser os primeiros locais de envolvimento (Figs. 18-6 e 18-7). Isso contrasta com as lesões do eritema multiforme que consistem nos alvos destacados típicos ou atípicos ou de pápulas edematosas elevadas que estão localizadas nas extremidades e/ou na face. Surgem novos grupos de lesões, mas a doença é autolimitada e se resolve em, aproximadamente, um mês se não houver complicações.

LESÕES MUCOSAS. As vesículas ocorrem repentinamente de 1 a 14 dias após os sintomas prodrômicos, e surgem na conjuntiva e nas membranas mucosas das narinas, da boca (Fig. 18-8), da junção anorretal, da região vulvovaginal e do meato uretral. A estomatite ulcerativa que leva à formação de crostas hemorrágicas é o achado mais característico.

SINTOMAS OCULARES. As ulcerações corneanas podem levar à cegueira. A lesão grave da mucosa ocular que ocorre na síndrome de Stevens-Johnson pode constituir um fator precipitante no desenvolvimento de um penfigoide cicatricial ocular, uma inflamação crônica, com formação de tecido cicatricial da mucosa ocular que pode levar à cegueira. O tempo entre o início da síndrome de Stevens-Johnson e o penfigoide cicatricial varia de poucos meses a 31 anos.

ETIOLOGIA. Os fármacos são a causa mais comum (Quadro 18-3). A doença ocorre mais frequentemente nos pacientes tratados para distúrbios convulsivos. Infecção do trato respiratório superior, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, distúrbios gastrointestinais (GI) e infecção pelo vírus herpes simples estão, todos, implicados. As possíveis causas devem ser diligentemente investigadas de modo que as recorrências possam ser evitadas.

DIAGNÓSTICO. Uma biopsia cutânea deve ser realizada se as lesões clássicas não estiverem presentes. A imunofluorescência direta pode ser útil nos casos atípicos.

TRATAMENTO. O uso de corticosteroides permanece controverso. Um estudo com crianças sugere que o tratamento com corticosteroides sistêmicos pode estar associado a um atraso na recuperação e a significantes reações adversas. Outros estudos concluíram que os corticosteroides são benéficos e podem salvar o paciente. Muitos médicos que se depararam com uma criança doente que apresenta extensas lesões cutâneas, oculares e orais elegem o tratamento com esteroides orais; na maior parte dos casos, a prednisona (20 a 30 mg duas vezes por dia) é administrada até o não surgimento de novas lesões; ela é, então, gradual e rapidamente reduzida.

O prurido pode ser controlado com anti-histamínicos. As vesículas cutâneas são tratadas com compressas de Burow molhadas e frias. Os esteroides tópicos não devem ser aplicados nas áreas erodidas. As pápulas e as placas podem responder a esteroides tópicos dos grupos II a V. O enxágue bucal frequente com cloridrato de lidocaína (Xylocaine Viscous) pode aliviar os sintomas orais. Os pacientes podem só tolerar uma dieta líquida ou pastosa. O envolvimento ocular é monitorado por um oftalmologista para minimizar a cicatrização conjuntival. Colírios antissépticos e a separação das sinequias são necessários. A vitamina A, administrada tópica e sistemicamente, foi descrita como eficaz para a hipossecreção lacrimal. A infecção secundária é tratada com antibióticos orais. A sín-

drome de Stevens-Johnson associada ao vírus herpes simples pode ser prevenida com o uso precoce de aciclovir e prednisona.

Necrólise epidérmica tóxica

A necrólise epidérmica tóxica (NET) é inicialmente observada com a doença da membrana mucosa tipo Stevens-Johnson e progride para um descolamento difuso e generalizado da epiderme através da junção dermoepidérmica. Essa perda em toda a espessura da epiderme resulta em uma alta taxa de letalidade. A perda fluídica não é o problema principal; o óbito geralmente é provocado por uma sepse devastadora originada da pele exposta ou dos pulmões. A NET é rara, ocorrendo em 1,3/caso por milhão de pessoas por ano.

A taxa de óbito é de 1% a 5% para a síndrome de Stevens-Johnson e de 34% para a NET. A mortalidade não é afetada pelo tipo de fármaco responsável. Ao contrário das séries prévias, existe hoje uma elevada prevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana entre os pacientes com NET. Essa alta taxa de infecção pelo HIV está ligada a um aumento do uso das sulfonamidas — principalmente a sulfadiazina — nesses pacientes. A NET pode ocorrer após o transplante de medula óssea. Ela parece estar relacionada à reação medicamentosa às sulfonamidas, tão frequentemente quanto à doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA *VS.* SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA. Essa doença potencialmente fatal possui aspecto semelhante ao da síndrome da pele escaldada estafilocócica (SPEE), que é induzida por uma toxina estafilocócica. A cisão na SPEE, porém, é alta na epiderme, imediatamente abaixo do estrato córneo, permitindo a rápida cicatrização da epiderme sem o risco de infecção. O diagnóstico da NET ou da SPEE pode ser feito mais rapidamente mediante exame de uma biopsia cutânea com a técnica de corte por congelamento.

PATOLOGIA E PATOGÊNSE. Histologicamente há uma dermatite inicial leve da interface que evolui para uma necrose de toda a espessura da epiderme. Descobriu-se que os queratinócitos dos pacientes com NET sofrem uma apoptose extensa. Há uma formação de bolhas subepidérmicas, necrose de queratinócitos e um infiltrado linfo-histiocítico esparso em torno dos vasos sanguíneos dermais superficiais. A linfopenia frequentemente é documentada. As células T citotóxicas podem contribuir para a patogênese da formação das vesículas ao provocarem a degeneração e a necrose dos queratinócitos alterados pelo fármaco.

ETIOLOGIA. As causas da NET são as mesmas que as da síndrome de Stevens-Johnson, mas os fármacos estão mais frequentemente implicados na NET. A reação é independente da dosagem. Os fármacos responsáveis incluem antibióticos (40%), anticonvulsivantes (11%) e analgésicos (5% a 23%). Os países em desenvolvimento apresentam uma incidência mais alta de reações às drogas antituberculose. As doenças subjacentes que mais frequentemente justificam o tratamento medicamentoso são as infecções (52,7%) e a dor (36%). Testes provocadores estão absolutamente contraindicados na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica. A NET e outras reações medicamentosas adversas cutâneas graves podem estar vinculadas a um defeito hereditário da detoxificação dos metabólitos medicamentosos. Em alguns pacientes predispostos, um metabólito medicamentoso pode se ligar às proteínas na epiderme e desencadear uma resposta imune, o que leva à reação medicamentosa imunoalérgica cutânea adversa.

MEDICAMENTOS. O uso de sulfonamidas antibacterianas, agentes anticonvulsivantes, NSAIDs da classe das oxicanas, alopurinol, clormezanona e corticosteroides está associado a grandes aumentos no risco de síndrome de Stevens-Johnson ou de necrólise epidérmica tóxica (Quadro 18-3). O excesso de risco desses fármacos não excede cinco casos por milhão de usuários por semana. O risco de desenvolvimento de NET decorrente de medicamentos antiepiléticos é mais elevado nas primeiras oito semanas após o início do tratamento.

Os seguintes fármacos estão mais comumente implicados:
Acetaminofeno
Ácido valproico
Alopurinol
Aminopenicilinas
Carbamazepina
Cefalosporina
Clormezanona
Corticosteroides
Fenitoína
Fenobarbital
NSAIDs
Quinolonas
Sulfonamidas
Trimetoprim-sulfametoxazol

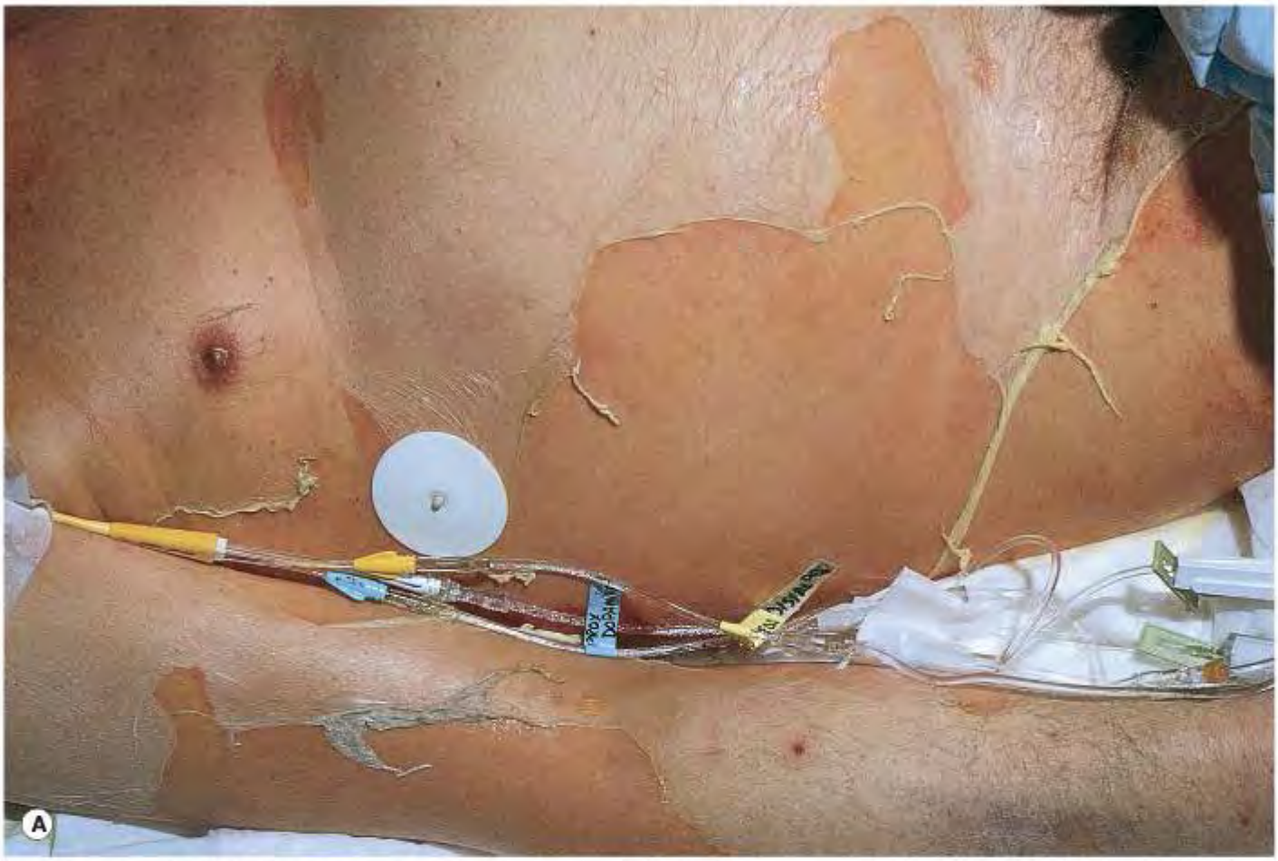
SINTOMAS PRODRÔMICOS. A febre é o sintoma prodrômico mais frequente. Sintomas sugestivos de uma infecção do trato respiratório superior, tais como cefaleia ou dor de garganta, geralmente precedem o surgimento das lesões cutâneas em cerca de 1 a 2 semanas. Estomatite, conjuntivite e prurido ocorrem 1 a 2 dias antes do início da erupção cutânea.

PELE. A NET se inicia com um eritema difuso, quente e que cobre áreas amplas. Em horas, a pele se torna dolorosa e, com uma leve pressão do polegar, enruga-se, desliza lateralmente e se separa da derme (Figs. 18-9 e 18-10). Este sinal nefasto (sinal de Nikolsky) prenuncia o início de um evento potencialmente fatal. Pequenas vesículas e grandes bolhas podem surgir. A pele não eritematosa geralmente permanece intacta, e o couro cabeludo é poupado.

MEMBRANAS MUCOSAS. Inflamação, formação de vesículas e erosão das superfícies mucosas, especialmente a orofaringe, constituem achados característicos precoces. No epitélio do trato vaginal frequentemente formam-se vesículas, com posterior erosão. A dor e a erosão das membranas mucosas interferem com a ingesta oral, e a alimentação através de sonda nasogástrica ou duodenal muitas vezes é necessária. O restante do trato gastrointestinal funciona normalmente, se uma sepse não ocorrer.

OLHOS. O envolvimento ocular grave é uma característica constante. A conjuntivite purulenta leva ao inchaço, formação de crostas e ulceração com dor e fotofobia. As complicações incluem erosões conjuntivais com subsequente revascularização, aderências fibrosas e ulceração corneana e cegueira. Fotofobia, secreção mucinosa e redução da acuidade visual podem durar anos.

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA



Grandes camadas de toda a espessura da epiderme são descamadas.



A necrólise epidérmica tóxica se inicia com um eritema difuso e quente. Em horas, a pele se torna dolorosa e, com uma leve pressão do polegar, ela se enruga, desliza lateralmente e se separa da derme (sinal de Nikolsky).

Figura 18-9

TRATO RESPIRATÓRIO. O envolvimento do epitélio brônquico foi observado em 27% dos casos e deve ser suspeitado quando dispneia, hipersecreção brônquica, radiografia de tórax normal e hipoxemia acentuada estiverem presentes durante os estágios iniciais da necrose epidérmica tóxica. A lesão brônquica indica um prognóstico ruim. Uma descompensação respiratória aguda potencialmente fatal, que exige suporte ventilatório, e anomalias da função pulmonar de longa duração podem ocorrer. Os pacientes devem ser continuamente monitorados para complicações pulmonares. Broncopneumonia ocorre em 30% dos casos relatados, sendo a causa do óbito em muitos casos. Muitos pacientes exigem entubação ou suporte ventilatório. A insuficiência respiratória pode ocorrer, com retenção de muco e descamação da mucosa traqueobrônquica.

INFECÇÃO. A septicemia e a pneumonia por Gram-negativos constituem as causas mais comuns de óbito. Os pulmões e a pele exposta são as portas de entrada comuns. A incidência de resultados positivos nas hemoculturas é muito alta quando equipos venosos centrais são utilizados. Os equipos intravenosos são trocados ou descontinuados se for provável que constituam a fonte dos achados positivos das hemoculturas. A uretra frequentemente está envolvida, mas o uso de sondas de Foley pode ser evitado em muitos casos.

PERDA DE LÍQUIDOS E ELETRÓLITOS. A perda fluídica na NET não é tão grave quanto em pacientes queimados, mas perdas significantes podem ocorrer se não forem aplicados enxertos. Aparentemente, os reagentes da fase aguda que criam o edema volumoso após a lesão térmica não são liberados na NET.



Figura 18-10 Necrólise epidérmica tóxica. A epiderme exposta se torna vermelho-escura com superfície exudante.

OUTRAS COMPLICAÇÕES. Pode ocorrer leucopenia de causa não determinada. Toxinas (p. ex., da sulfadiazina de prata absorvida) ou complexos imunes podem constituir a causa. Em um estudo, o envolvimento renal, que consistia em hematúria, proteinúria e nível sérico elevado de creatina, ocorreu em 50% dos pacientes com síndrome de Stevens-Johnson.

TRATAMENTO

Esteroides sistêmicos. O uso de esteroides sistêmicos ainda é controverso, mas a maioria dos autores recomenda que não sejam utilizados.

Os esteroides não podem impedir a ocorrência de NET, mesmo em altas dosagens. Pacientes tratados com corticosteroides para outras doenças por, no mínimo, uma semana antes do primeiro sinal dermatológico de NET não exibiram diferenças na mortalidade, se comparados aos pacientes não tratados. Isso sugere que os esteroides não protegem a epiderme da ceratólise induzida pelo fármaco. Melhores taxas de sobrevida foram descritas quando os pacientes com NET foram tratados sem esteroides.

Ciclosporina. Os pacientes com NET tratados com ciclosporina A (3 a 4 mg/kg por dia) sem outros agentes imunossupressores experimentaram uma rápida reepitelização e uma taxa de óbito mais baixa. Esse esquema foi mais eficaz do que as séries de pacientes previamente tratados com ciclofosfamida e corticosteroides.

Ciclofosfamida. Em um estudo, a ciclofosfamida (100 a 300 mg/dia por via intravenosa, durante cinco dias) interrompeu a formação de vesículas, a dor e o eritema em poucos dias. A reepitelização ocorreu rapidamente em 4 a 5 dias. A ciclofosfamida inibe a citotoxicidade mediada por células.

Troca do plasma e imunoglobulinas. A troca do plasma resultou na remissão em duas séries. A plasmaférese é uma intervenção segura em pacientes extremamente enfermos e pode reduzir a taxa de óbito. A eficácia da imunoglobulina IV (IVIG) ainda está por ser definida.

Tratamento no centro de queimados. A NET possui semelhanças fisiopatológicas com a lesão por queimadura de espessura parcial. O tratamento dos principais desequilíbrios hidroeletrolíticos, o suporte nutricional intensivo e o tratamento das lesões cutâneas extensas, com acesso imediato aos curativos biológicos e semissintéticos para as feridas, são mais bem realizados em um centro de queimados multidisciplinar.

A tendência atual no sentido de um tratamento prolongado em instalações externas antes do encaminhamento para um centro de queimados é prejudicial no cuidado dos pacientes com NET. A taxa global de bacteremia, septicemia e mortalidade é significantemente reduzida com o encaminhamento precoce (≤ 7 dias) a um centro de queimados regional.

A separação na junção entre a derme e a epiderme deixa a derme totalmente viável e os anexos cutâneos intactos. Se a derme puder ser protegida contra detergentes tóxicos, pomadas ou dessecação, a rápida reepitelização através da proliferação do epitélio a partir dos anexos cutâneos ocorrerá em cerca de 14 dias sem a formação de cicatrizes. A sulfadiazina de prata e o acetato de mefenida (Sulfamylon®) retardam a epitelização.

ERITEMA NODOSO

O eritema nodoso (EN) é uma erupção eritematosa nodular geralmente limitada aos aspectos extensores das extremidades. O EN representa uma reação de hipersensibilidade a uma variedade de estímulos antigênicos e pode ser observado em associação com diversas doenças (infecções, imunopatias, malignidades) e durante a terapia medicamentosa (com haletos, sulfonamidas, contraceptivos orais). Aproximadamente 55% dos casos são idiopáticos. Os exames laboratoriais não mostram anomalias específicas, exceto aquelas relacionadas à doença subjacente. O EN familiar foi descrito com os membros das famílias afetadas, exibindo uma haplotipo comum. A incidência diminuiu na era dos antibióticos. O EN é mais frequentemente observado em mulheres. O pico de incidência ocorre entre as idades de 18 e 34 anos. A proporção entre mulheres e homens é de 5:1.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CURSO. Os sintomas prodrômicos de fadiga e mal-estar ou os sintomas de infecção do trato respiratório superior precedem a erupção em 1 a 3 semanas. O quadro clínico é o de uma enfermidade sistêmica inespecífica, com febre de baixa intensidade (60%), mal-estar (67%), artralgias (64%) e artrite (31%). A adenopatia hilar pulmonar pode se desenvolver como parte da reação de hipersensibilidade do EN e é observada em casos com causas variadas.

SINTOMAS ARTICULARES. A artralgia ocorre em mais de 50% dos pacientes, e tem início durante a fase eruptiva ou precede a erupção em 2 a 8 semanas. Os sintomas podem desaparecer em poucas semanas ou persistir por 2 anos, mas eles sempre se resolvem sem alterações articulares destrutivas. O exame para fator reumatoide é negativo. Os sintomas articulares consistem em eritema, intumescimento e hipersensibilidade sobre a articulação, algumas vezes com derrames; artralgia e rigidez matinal, mais comumente no joelho, mas qualquer articulação pode ser afetada; e poliartralgia que permanece por dias.

ERUPÇÃO CUTÂNEA. A fase eruptiva começa com sintomas semelhantes aos da gripe, como febre e dores generalizadas. As lesões características começam como intumescimentos avermelhados e noduliformes sobre as tíbias; como regra, ambas as pernas são afetadas. Lesões semelhantes podem surgir nos aspectos extensores dos antebraços, coxas e tronco (Fig. 18-11). As margens são mal definidas, com tamanho que varia de 2 a 6 cm. As lesões são ovais e o seu eixo longitudinal corresponde àquele do membro. Durante a primeira semana, as lesões tornam-se rígidas, endurecidas e dolorosas; durante a segunda semana tornam-se flutuantes, como em um abscesso, mas nunca supuram. A cor se altera na segunda semana do vermelho vivo para o azulado ou pálido; à medida que a absorção progride, ela gradualmente desbota para uma tonalidade amarelada, semelhante a uma equimose; isso desaparece em 1 ou 2 semanas, à medida que a pele sobrejacente se descama. As lesões individuais duram aproximadamente 2 semanas, mas novas lesões algumas vezes continuam a surgir por 3 a 6 semanas. A dor nas pernas e o intumescimento dos tornozelos podem persistir por semanas. A condição pode recidivar por meses ou anos.

PATOGÊNESE E ETIOLOGIA. O eritema nodoso é provavelmente uma reação de hipersensibilidade tardia a uma variedade de antígenos; complexos imunes circulantes não foram encontrados em casos idiopáticos ou não complicados. O EN é um padrão de reação evocado por muitas doenças diferentes (Quadro 18-6). Em uma série ampla, 32,5% dos casos foram idiopáticos. Atualmente, as causa mais comum são a infecção estreptocócica e as doenças não inflamatórias em crianças e a infecção estreptocócica e a sarcoidose em adultos. O tratamento dentário e a possível presença de focos dentários infecciosos devem ser considerados no diagnóstico diferencial. O EN foi descrito subsequentemente ao tratamento dentário associado a sangramento gengival ou devido a focos dentários infecciosos. Muitas outras causas de EN foram descritas; a maior parte consiste em histórias isoladas. Novas etiologias continuam a ser descritas.

INFECÇÕES FÚNGICAS. A coccidioidomicose (febre do Vale de São Joaquim) é a causa mais comum de EN no Oeste e Sudoeste dos Estados Unidos. Em aproximadamente 4% dos homens e 10% das mulheres, a infecção fúngica primária, que pode ser assintomática ou envolver sintomas de uma infecção do trato respiratório superior, é seguida pelo desenvolvimento do EN. As



Figura 18-11 Eritema nodoso. Intumescimento avermelhado na distribuição característica.

Quadro 18-6 **Eritema Nodoso — As Causas Mais Comuns**

Infecções	**Fármacos**
Estreptococos	Sulfonamidas
Tuberculose	Brometos
Psitacose	Contraceptivos orais
Yersiniose	**Doenças Sistêmicas**
Linfogranuloma venéreo	Sarcoidose
Doença da arranhadura do gato	Doença inflamatória intestinal
Coccidioidomicose	Doença de Hodgkin
Infecção do trato respiratório superior	**Gravidez**

lesões surgem quando o resultado do teste cutâneo se torna positivo, 3 dias a 3 semanas após o final da febre provocada pela infecção fúngica. A disseminação e a doença grave se desenvolvem mais frequentemente em pacientes gestantes com coccidioidomicose do que na população em geral. O eritema nodoso parece constituir um marcador importante de um resultado positivo nas pacientes gestantes, mais que na população em geral.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. As doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerativa e a ileíte regional, podem desencadear o EN, geralmente durante a doença ativa com sintomas de dores abdominais e diarreia. A duração média da colite ulcerativa antes do início do EN é de 5 anos e o EN é controlado com o tratamento adequado da colite. A *Yersinia enterocolítica*, um bacilo Gram-negativo que provoca diarreia aguda e dor abdominal, é uma causa descrita.

FÁRMACOS. As sulfonamidas, os brometos e os contraceptivos orais foram descritos como causas de EN. Vários outros fármacos, tais como antibióticos, barbitúricos e salicilatos, são frequentemente suspeitados, mas raramente causas comprovadas.

SARCOIDOSE. O EN ocorre em até 39% dos casos de sarcoidose, e também tem sido observado em mulheres grávidas. O agrupamento sazonal de sarcoidose que se apresenta com EN foi descrito. Isso sugere um fator desencadeante ambiental comum na etiologia da sarcoidose.

SÍNDROME DE LÖFGREN. A síndrome de Löfgren é constituída pela associação entre o eritema nodoso ou a inflamação periarticular do tornozelo e a linfadenopatia hilar unilateral ou bilateral, ou paratraqueal direita, com ou sem envolvimento pulmonar. A média etária de início é de 37 anos. A síndrome de Löfgren, que na maioria dos casos representa uma variante aguda da sarcoidose pulmonar com curso benigno, é mais frequente em mulheres, especialmente durante a gravidez e o puerpério.

LINFOMA. O EN deve ser considerado como um sinal de alerta de uma recidiva iminente em um paciente com uma história de doença de Hodgkin. Os pacientes nos quais o eritema nodoso estava associado ao linfoma não Hodgkin apresentam curso extremamente protraído. O eritema nodoso associado ao linfoma de Hodgkin pode preceder o diagnóstico do linfoma em meses.

DIAGNÓSTICO. A avaliação inicial deve incluir cultura de garganta, título de antiestreptolisina, radiografia de tórax, teste cutâneo com proteína purificada e velocidade de hemossedimentação (VHS). A VHS está elevada em todos os pacientes com EN. A contagem leucocitária está normal ou levemente aumentada. Os pacientes com sintomas GI devem realizar uma cultura de fezes para *Y. enterocolitica*, *Salmonella* e *Campylobacter pylori*. A adenopatia hilar bilateral ao exame de radiografia de tórax não estabelece o diagnóstico de sarcoidose, porque a adenopatia hilar ocorre no EN produzido por coccidioidomicose, histoplasmose, tuberculose, infecções estreptocócicas e linfoma, e como uma reação inespecífica em muitos casos. Quando a etiologia é duvidosa, o sangue deve ser sorologicamente investigado para aquelas infecções bacterianas, virais, fúngicas ou por protozoários que são mais prevalentes na área.

BIOPSIA. O quadro clínico é característico na maior parte dos casos, não sendo necessária uma biopsia. A confirmação histológica é desejável nos casos atípicos. É necessária uma biopsia excisional em vez de uma biopsia por punção para coleta adequada da gordura subcutânea. As secções teciduais exibem infiltrado linfo-histiocítico, inflamação granulomatosa e fibrose nos septos da gordura subcutânea; todas constituem características de uma paniculite septal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Na paniculite de Weber-Christian, áreas localizadas de inflamação subcutânea tendem a ocorrer nas coxas e no tronco, e não na porção inferior das pernas. As lesões podem supurar e cicatrizar com atrofia e depressões localizadas. Tromboflebites, superficiais e profundas, e erisipelas também devem ser diferenciadas do EN.

TRATAMENTO. Na maior parte dos casos, o EN é uma doença autolimitada que exige apenas alívio sintomático com salicilatos e repouso. A indometacina (250 mg três vezes ao dia) ou o naproxeno (250 mg duas vezes ao dia) podem ser mais eficazes do que a aspirina. Os casos que são recorrentes, excepcionalmente dolorosos, ou de longa duração, exigem uma abordagem mais vigorosa.

É iniciada uma solução supersaturada de iodeto de potássio (5 gotas, três vezes ao dia) em suco de laranja. Aumente a dose em uma gota por dose por dia até que o paciente responda. O alívio da hipersensibilidade lesional, da artralgia e da febre podem ocorrer em 24 horas. A maior parte das lesões regride completamente em 10 a 14 dias. No entanto, o iodeto de potássio não é eficaz para todos os pacientes com EN. Os pacientes que recebem a medicação pouco depois do aparecimento inicial do EN respondem mais satisfatoriamente do que aqueles com EN crônico. Os efeitos adversos incluem secreção nasal e cefaleia. O hipertireoidismo pode ocorrer com o uso prolongado. O iodeto de potássio está contraindicado durante a gravidez, uma vez que pode produzir bócio fetal.

Os corticosteroides são eficazes, mas raramente necessários nas doenças autolimitadas. A recorrência subsequentemente à descontinuação do tratamento é comum, e a doença infecciosa subjacente pode ser agravada.

Existe experiência limitada com colchicina (0,6 a 1,2 mg duas vezes/dia), hidroxicloroquina (200 mg duas vezes/dia) e dapsona.

VASCULITE

A vasculite cutânea engloba um grupo altamente heterogêneo de distúrbios de etiologia, patogênese e características clínicas diferentes (Quadros 18-7 a 18-9 e Tabela 18-1).

CLASSIFICAÇÃO. A vasculite, ou angeíte, definida como inflamação da parede vascular é provavelmente iniciada pela deposição de complexos imunes. As doenças cutâneas vasculíticas são classificadas de acordo com o tipo de célula inflamatória no interior das paredes vasculares (neutrófilos, linfócitos ou histiócitos) e pelo tamanho e tipo de vaso sanguíneo envolvido (vênula, arteríola, artéria ou veia). Algumas doenças vasculíticas são limitadas à pele; outras envolvem vasos em muitos órgãos diferentes.

Quadro 18-7 **Principais Categorias de Vasculite Não Infecciosa***

Vasculite de grandes vasos

Arterite de células gigantes
Arterite de Takayasu

Vasculite de vasos de tamanho médio

Poliarterite nodosa
Doença de Kawasaki
Vasculite granulomatosa primária do sistema nervoso central

Vasculite de pequenos vasos

Vasculite de pequenos vasos associada à ANCA
- Poliangeíte microscópica
- Granulomatose de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Vasculite induzida por fármacos associada à ANCA

Vasculite de pequenos vasos por complexos imunes
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Vasculite crioglobulinêmica
- Vasculite lúpica
- Vasculite reumatoide
- Vasculite da síndrome de Sjögren
- Vasculite urticariforme hipocomplementêmica
- Síndrome de Behçet
- Síndrome de Goodpasture
- Vasculite da doença do soro
- Vasculite por complexos imunes induzida por fármacos
- Vasculite por complexos imunes induzida por infecção

Vasculite paraneoplásica de pequenos vasos
- Vasculite linfoproliferativa induzida por neoplasia
- Vasculite mieloproliferativa induzida por neoplasia
- Vasculite induzida por carcinoma

Vasculite da doença inflamatória intestinal

De Jennette JC, Falk RJ: *New Engl J Med* (337)21:1512, 1997. *PMID: 9366584*

*A inflamação vascular é classificada como vasculite infecciosa, provocada pela invasão direta das paredes vasculares por patógenos (p. ex., organismos rickettsiais na febre maculosa das Montanhas Rochosas), ou por vasculite não infecciosa, que não é provocada pela invasão direta das paredes vasculares por patógenos (embora as infecções possam indiretamente induzir a vasculite não infecciosa, por exemplo, através da geração de complexos imunes patogênicos). ANCA significa autoanticorpo citoplasmático antineutrófilo.

Quadro 18-8 **Nomes e Definições Adotados pela Conferência de Consenso de Chapel Hill sobre a Nomenclatura das Vasculites Sistêmicas**

Vasculite de grandes vasos	
Arterite (temporal) de células gigantes	Arterite granulomatosa da aorta e seus ramos principais, com uma predileção pelos ramos extracranianos da artéria carótida; frequentemente envolve a artéria temporal; geralmente ocorre em pacientes com mais de 50 anos e muitas vezes está associada à polimialgia reumática.
Arterite de Takayasu	Inflamação granulomatosa da aorta e dos seus ramos principais; geralmente ocorre em pacientes com menos de 50 anos.
Vasculite de vasos de tamanho médio	
Poliarterite nodosa (PAN clássica)	Inflamação necrosante de artérias de tamanhos médio ou pequeno sem glomerulonefrite ou vasculite nas arteríolas, capilares, ou vênulas
Doença de Kawasaki	Arterite que envolve artérias grandes, de tamanho médio ou pequenas e associada à síndrome de linfonodos mucocutâneos; as artérias coronárias frequentemente estão envolvidas; a aorta e as veias podem ser envolvidas; geralmente ocorre em crianças
Vasculite de pequenos vasos	
Granulomatose de Wegener	Inflamação granulomatosa que envolve o trato respiratório e vasculite necrosante que afeta vasos de tamanho pequeno a médio (p. ex., capilares, vênulas, arteríolas e artérias); a glomerulonefrite necrotizante é comum
Síndrome de Churg-Strauss	Inflamação granulomatosa e rica em neutrófilos que envolvem o trato respiratório, vasculite necrosante que afeta vasos de tamanho pequeno a médio e associada à asma e eosinofilia
Poliangeíte microscópica	Vasculite necrosante, com pouco ou nenhum depósito imune (p. ex., capilares, vênulas, ou arteríolas); arterite necrosante que envolve artérias de tamanho pequeno a médio pode estar presente; a glomerulonefrite necrosante é muito comum; a capilarite pulmonar ocorre com frequência
Púrpura de Enoch-Schönlein	Vasculite, com depósitos imunes predominantemente por IgA (p. ex., capilares, vênulas, ou arteríolas); tipicamente envolve a pele, intestino e glomérulos, está associada a artralgias ou artrite
Vasculite crioglobulinêmica essencial	Vasculite, com depósitos imunes de crioglobulina que afeta pequenos vasos (p. ex., capilares, vênulas, ou arteríolas) e associada a crioglobulinas séricas; pele e glomérulos frequentemente são envolvidos
Angeíte leucocitoclástica cutânea	Angeíte leucocitoclástica cutânea isolada sem vasculite sistêmica ou glomerulonefrite

De Jennette JC, Falk RJ: *New Engl J Med* 337(21):1512, 1997, *PMID: 9366584*; and Nataraja A, *et al.*: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(4):713-732, 2007. *PMID: 17678832*

Quadro 18-9 **Critérios de Classificação das Vasculites do American College of Rheumatology American College of Rheumatology**

Arterite (temporal) de células gigantes (ACG)

1. Idade > 50 anos no início
2. Cefaleia de tipo novo
3. Artéria temporal anormal ao exame clínico (hipersensibilidade à palpação ou pulsação reduzida)
4. Velocidade de hemossedimentação elevada
5. Biopsia da artéria temporal exibindo vasculite

Três critérios classificam ACG com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 91,2%

Arterite de Takayasu (AT)

1. Idade de início inferior a 40 anos
2. Claudicação de membro
3. Redução dos pulsos arteriais braquiais
4. Diferença de PS > 10 mmHg entre os dois braços
5. Sopros
6. Arteriograma normal

Três critérios classificam a AT com uma sensibilidade de 90,5% e uma especificidade de 97,8%

Poliarterite nodosa (PAN

1. Perda ponderal > 4 kg
2. *Livedo reticularis*
3. Dor ou hipersensibilidade testicular
4. Mialgias, miopatia ou hipersensibilidade
5. Neuropatia
6. Hipertensão (PA diastólica > 90 mmHg)
7. Comprometimento renal (ureia ou creatinina elevadas)
8. Vírus da hepatite B
9. Arteriografia anormal
10. Critérios de biopsia exibindo PAN

Três critérios classificam PAN com uma sensibilidade de 82,2% e uma especificidade de 86,6%

Granulomatose de Wegener (GW)

1. Inflamação nasal ou oral
2. Raios X de tórax exibindo nódulos, infiltrados (fixos), ou cavidades
3. Hematúria microscópica ou cilindros hemáticos na urina
4. Inflamação granulomatosa à biopsia (no interior da parede vascular ou perivascular)

Dois critérios classificam GW com uma sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92,0%

Síndrome de Churg-Strauss (SCS)

1. Asma
2. Eosinofilia (>10%)
3. Neuropatia
4. Infiltrados pulmonares (não fixos)
5. Sinusite
6. Eosinófilos extravasculares à biopsia

Quatro critérios classificam a SCS com uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7%

Vasculite de hipersensibilidade

1. Idade de início > 16 anos
2. Medicamentos podem ter precipitado o evento
3. Púrpura palpável
4. Erupção cutânea
5. Resultados de biopsia positivos

Três critérios positivos classificam vasculite de hipersensibilidade com uma sensitividade de 71,0% e uma especificidade de 83,9%

Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)

1. Púrpura palpável
2. Idade de início < 20 anos
3. Angina intestinal
4. Granulócitos na parede vascular à biopsia

Dois critérios classificam PHS com sensibilidade de 87% e especificidade de 88%

PA, Pressão arterial; *PMN*, células polimorfonucleares.

Tabela 18-1 Comparação Entre os Órgãos Envolvidos (Percentual) nas Diferentes Vasculites

Sistema orgânico	PAN	GWB	PAM	SCS	VCB	VUB	PHS
Cutâneo	50	40	50	55	90	100	90
Pulmonar	30	90	35	60	< 5	10	< 5
Renal	30	80	90	35	25	< 5	50
Ouvidos, nariz, garganta	7	90	25	50	< 5	< 5	< 5
Musculoesquelético	70	60	60	50	70	40	75
Neurológico	60	50	35	70	40	< 5	10
Gastrointestinal	30	50	40	45	30	15	60

De Fiorentino DF: *J Am Acad Dermatol* 48:311, 2003. PMID: 12637912

SCS, síndrome de Churg-Strauss; *VC*, vasculite crioglobulinêmica; *PHS*, púrpura de Henoch-Schönlein; *PAM*, poliangeíte microscópica; *PAN*, poliarterite nodosa; *VU*, vasculite urticariforme; *GW*, granulomatose de Wegener.

SÍNDROMES VASCULÍTICAS

Artéria de tamanho médio a grande	Artéria pequena	Arteríola	Capilar	Vênula	Veia
Ramos dirigidos às extremidades, cabeça, pescoço Artérias viscerais principais (renal, hepática, coronária, mesentérica)	Nódulos cutâneos	Púrpura			
	Radicais arteriais distais (artérias subcutâneas e dermais profundas)				

Infecção crônica
Infecção estreptocócica aguda
Fármacos
Hepatite B
ANCA

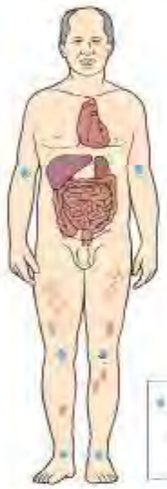
ANCA

ANCA

IRS estreptocócica ou viral
IgA, CI

Fármacos
Infecções
DTC
Neoplasias
CI

Poliarterite Nodosa



* Articulações (artrites ou artralgias)

* Perda ponderal
* Dor testicular
* Mialgias, fraqueza, ou hipersensibilidade na perna
* Mono ou polineuropatia
* PA diastólica > 90

Pele
Livedo reticulares
Nódulos
Úlceras

* Ureia ou creatinina elevada
* Antígeno ou anticorpo de superfície da hepatite B
* Anomalia arteriográfica
* Granulócitos na parede arterial

p-ANCA

Granulomatose de Wegener



* Úlceras orais ou corrimento nasal (purulento ou hemorrágico)
* Hemoptise

Pele
Púrpura palpável

* Raios X de tórax
Nódulos
Infiltrados (fixos) ou cavidades
* Micro-hematúria ou cilindros hemáticos
* Inflamação granulomatosa Área Peri ou extravascular (artéria ou arteríola)

c-ANCA

Síndrome de Churg-Strauss



* Asma
* História de alergia
* Mono ou polineuropatia
Febre

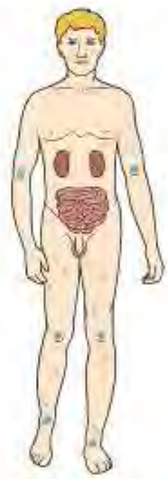
Pele
Púrpura palpável
Nódulos
Úlceras

* Eosinofilia > 10%
* Anomalia do seio paranasal
* Eosinófilos extravasculares

IgE elevada
Infiltrados pulmonares (não fixos)

p-ANCA

Púrpura de Henoch-Schönlein

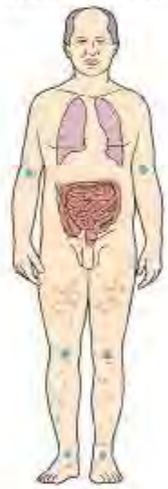


* Idade < 20
* Sangramento GI
Dor abdominal
Artralgia
Intumescimento escrotal

Pele
Púrpura palpável

* Pele
Granulócitos extravasculares ou perivasculares
Hematúria
Proteinúria
IgA-glomérulos
IgA-arteríolas (pele)

Vasculite de hipersensibilidade



* Idade > 16
* Medicação no início
Neuropatia
Dor abdominal
Artralgia
Sangramento GI

Pele
* Púrpura palpável
* Erupção maculopapular

* Pele — Granulócitos peri ou extravasculares
VHS elevada
Hematúria
Proteinúria

*1990 Critérios diagnósticos do American College of Rheumatology.
ANCA, Autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos.
CI, Mediado por complexos imunes

Figura 18-12

DOENÇA MULTISSISTÊMICA. Um amplo espectro de sintomas é observado nas síndromes vasculíticas (Quadro 18-10). Esses sinais e sintomas são sugestivos ou compatíveis com um diagnóstico de vasculite sistêmica. A presença de muitos sintomas significa que não existe uma característica patognomônica única da vasculite. A identificação de padrões é importante para o diagnóstico precoce. Por exemplo, uma cefaleia de início recente em uma pessoa acima de 50 anos de idade com uma velocidade de hemossedimentação elevada deve levantar a suspeita de arterite de células gigantes.

Quadro 18-10 **Sinais e Sintomas Encontrados em Pacientes com Vasculite**

SISTÊMICOS
Mal-estar
Mialgia
Artralgia/artrite
Febre ou alteração da temperatura
Perda ponderal no mês anterior

CUTÂNEO
Infarto
Púrpura
Úlcera
Outras vasculites cutâneas
Gangrena
Gangrena de múltiplos dedos

MEMBRANAS MUCOSAS/OLHOS
Úlceras orais
Úlceras genitais
Conjuntivite
Episclerite
Uveíte
Exudatos retinais
Hemorragia retinal

ORL
Corrimento nasal/obstrução
Sinusite
Epistaxe
Formação de crostas
Corrimento auricular
Otite média
Surdez recente
Rouquidão/laringite
Envolvimento subglótico

TÓRAX
Dispneia ou sibilos
Nódulos ou fibrose
Derrame pleural/pleurisia
Infiltrado
Hemoptise/hemorragia
Hemoptise maciça

CARDIOVASCULAR
Sopros
Perdas recentes de pulsos
Incompetência aórtica
Pericardite
Infarto miocárdico recente
ICC/miocardiopatia

ABDOMINAL
Dor abdominal
Diarreia sanguinolenta
Perfuração da vesícula biliar
Infarto intestinal
Pancreatite

RENAL
Hipotensão (diastólica > 90)
Proteinúria (>1 + ou > 0.2 g/24 h)
Hematúria (> 1 + ou > 10 rbc/ml)
Creatinina elevada ou
Aumento da creatinina > 10%

SISTEMA NERVOSO
Confusão/demência orgânica
Convulsões (não hipertensivas)
Acidente isquêmico encefálico
Lesão de medula
Neuropatia periférica
Mononeurite motora multiplex

Adaptado de Luqmani RA *et al.*: *QJM* 87(11):67, 1994. *PMID: 7820541*

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A apresentação clínica varia de acordo com o tamanho do vaso sanguíneo envolvido e da intensidade da inflamação (Quadro 18-8 e Fig. 18-12). A vasculite de pequenos vasos — arteríola, capilares, vênulas — afeta mais comumente a pele e raramente provoca uma disfunção grave dos órgãos internos, exceto quando o rim é envolvido.

Existem diversas doenças cutâneas que exibem histolgicamente algum grau de inflamação vascular. Somente aquelas doenças que apresentam uma inflamação grave o bastante para provocar necrose das paredes vasculares são discutidas aqui. Angeíte necrosante é a expressão dada a esse grupo de doenças. Essas doenças apresentam características clínicas que permitem prever que a inflamação vascular e a necrose estão ocorrendo e a identificar o tamanho do vaso envolvido (Tabela 18-1).

ANTICORPOS CITOPLASMÁTICOS ANTINEUTRÓFILOS. O diagnóstico e a classificação da vasculite foram revolucionados pela descoberta dos autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCAs) (Tabela 18-2). Os ANCAs constituem um

Tabela 18-2 Frequência e Tipo de ANCA Encontrados em Diversos Distúrbios Vasculíticos e Não Vasculíticos

Doença	ANCA (frequência, %)
Granulomatose de Wegener	C-ANCA (75%-80%)
	P-ANCA (10%-15%)
	Negativo (5%-15%)
Poliangeíte microscópica/GN crescêntica idiopática	C-ANCA (25%-35%)
	P-ANCA (50%-60%)
	Negativo (5%-10%)
Síndrome de Churg-Strauss	C-ANCA (10%-15%)
	P-ANCA (55%-60%)
	Negativo (30%)
Vasculite induzida por fármaco	P-ANCA (?)
Artrite reumatoide/síndrome de Felty	P-ANCA (30%-70%), A-ANCA (?)
LES	P-ANCA (20%-30%)
	A-ANCA (?)
Colite ulcerativa	P-ANCA (50%-70%)
Doença de Crohn	(20%-40%)
Colangíte esclerosante	P-ANCA (60%-70%)
Cirrose biliar primária	P-ANCA (30%-40%)
Hepatite autoimune	C-ANCA (45%)
	P-ANCA (33%-90%)
Infecções crônicas	C-ANCA (?)
	P-ANCA (?)
	A-ANCA (?)

De Fiorentino DF: *J Am Acad Dermatol* 48:311, 2003. *PMID: 12637912*
GN, Glomerulonefrite; *LES*, lúpus eritematoso sistêmico.

marcador sorológico para muitas formas de vasculite necrosante. O uso de testes para ANCA oferece uma significante vantagem diagnóstica sobre a dependência exclusiva dos achados das biopsias em pacientes cujos diagnósticos diferenciais incluam qualquer das doenças vasculíticas. Dois padrões de coloração podem ser identificados utilizando imunofluorescência (IFA) em neutrófilos fixados pelo etanol: um padrão de coloração granular difusa do citoplasma (citoplasmático, ou C-ANCA) ou concentração e imunofluorescência ao redor do núcleo (perinuclear, ou P-ANCA).

Vasculite associada a autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos A vasculite de pequenos vasos associada a ANCA é a vasculite de pequenos vasos sistêmica primária mais comum em adultos e inclui três principais categorias: granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica e síndrome de Churg-Strauss. A maior parte dos pacientes com granulomatose de Wegener apresenta PR3-ANCA (ANCA citoplasmático ou C-ANCA); a maior parte dos pacientes com poliangeíte microscópica ou síndrome de Churg-Strauss apresenta MPO-ANCA (ANCA perinuclear ou P-ANCA). Aproximadamente 10% dos pacientes com granulomatose de Wegener típica ou poliangeíte microscópica apresentam ensaios negativos para ANCA; por conseguinte, a negatividade para ANCA não descarta essas doenças. A especificidade da positividade para ANCA não é absoluta; um resultado positivo não é diagnóstico para uma vasculite associada à ANCA, especialmente se o resultado de um ensaio de imunofluorescência indireta não for confirmado por uma técnica mais específica de imunoensaio enzimático (EIA). Os pacientes geralmente são triados com o teste de imunofluorescência indireta (IFA). O EIA é realizado quando o resultado do exame para IFA é positivo na identificação do antígeno. Uma estratégia mais abrangente seria a solicitação de IFA e EIA.

Um resultado positivo do exame para C ou P-ANCA indica uma probabilidade de 96% de que a vasculite necrosante ou a glomerulonefrite crescêntica irão se desenvolver; um resultado negativo do exame prenuncia uma probabilidade de 93% de que o paciente não tenha essas doenças. Os ANCAs não constituem marcadores confiáveis de atividade da doença porque os títulos de anticorpos declinam quando os pacientes entram em remissão com tratamento imunosupressivo eficaz e aumentam nas recidivas.

VASCULITE DE PEQUENOS VASOS

A maior parte das doenças caracterizada pela inflamação necrosante dos pequenos vasos sanguíneos possui uma série de características em comum. As lesões cutâneas refletem os diversos graus de inflamação necrosante dos pequenos vasos; a mais comum é a púrpura palpável (Tabela 18-3).

ETIOLOGIA. Existe hipersensibilidade a diversos antígenos (medicamentos, produtos químicos, micro-organismos e antígenos endógenos) com formação de complexos imunes circulantes depositados nas paredes dos vasos. Algumas das doenças foram descritas associadas à vasculite de hipersensibilidade; a incidência dessas doenças está listada na Tabela 18-4.

Em muitos casos, a causa não é determinada.

PATOGÊNESE. Os complexos imunes ligados aos vasos ativam o complemento que é quimiotáxico para os neutrófilos. Os neutrófilos aderem às células endoteliais e migram para o tecido conjuntivo circundante. As células endoteliais ativadas liberam mediadores inflamatórios (citoquinas) que atraem células infla-

Tabela 18-3 Sinais Clínicos de Vasculite Necrosante Relativamente ao Tamanho do Vaso Envolvido

Sinais	Doenças
Pequenos vasos (arteríola, capilar, vênula)	
A urticária reflete inflamação e necrose vascular mínima.	Vasculite hipersensitiva
Púrpura palpável: a exudação e a hemorragia a partir dos vasos lesionados produz a lesão mais característica da vasculite necrosante de pequenos vasos. A lesão é uma pápula avermelhada, levemente elevada que não empalidece com a aplicação de pressão externa	Púrpura de Henoch-Schönlein Crioglobulinemia mista essencial Vasculite associada à doença mista do tecido conjuntivo Vasculite associada a malignidades Doença do soro e reações semelhantes à doença do soro
Nódulos, bolhas, ou úlceras podem estar presentes se a inflamação da parede vascular e a necrose forem intensas	Urticária crônica (vasculite urticariforme) Pródromo urticariforme da infecção aguda pela hepatite tipo B
Grandes vasos (artérias musculares de tamanhos pequeno e médio)	
Nódulos subcutâneos, ulceração e equimoses resultam de necrose e trombose dos vasos maiores, que levam ao infarto	Poliarterite nodosa Síndrome de Churg-Strauss Granulomatose de Wegener Arterite (temporal) de células gigantes

matórias. Há uma resposta inflamatória nas paredes dos pequenos vasos na qual os leucócitos, por meio da liberação de enzimas lisossomais, lesam as paredes vasculares e provocam extravasamento de eritrócitos. A expressão vasculite leucocitoclástica descreve o padrão histológico produzido quando os leucócitos se fragmentam (*i. e.*, sofrem leucocitoclase durante o processo inflamatório, deixando fragmentos nucleares ou "poeira").

Vasculite de hipersensibilidade

Vasculite cutânea de pequenos vasos (vasculite leucocitoclásica, vasculite de hipersensibilidade) é a forma mais comumente observada de vasculite necrosante de pequenos vasos. A doença pode ser limitada à pele ou envolver muitos órgãos diferentes e coexistir com muitas outras doenças. Histologicamente há necrose fibrinoide dos pequenos vasos sanguíneos da derme, leucocitoclase, intumescimento das células endoteliais e extravasamento de hemácias (Hem).

LESÕES CUTÂNEAS. Os sintomas prodrômicos incluem febre, mal-estar, mialgia e dor articular. As lesões características são denominadas púrpura palpável. As lesões começam como áreas assintomáticas e localizadas de hemorragia cutânea que adquirem conteúdo e se tornam palpáveis como extravasamentos sanguíneos para fora dos vasos lesionados (Fig. 18-13). As lesões podem coalescer e produzir grandes áreas de púrpura. Nódulos e lesões urticariformes podem surgir. Vesículas hemorrágicas e úlceras podem se originar dessas áreas purpúricas e indicam inflamação e necrose vascular mais grave. Poucas a inúmeras lesões purpúricas discretas são mais comumente observadas nas extremidades inferiores, mas podem ocorrer em qualquer área dependente, incluindo as costas, se o paciente estiver acamado, ou os braços. O edema de tornozelo e da porção inferior da perna pode ocorrer nas lesões inferiores da perna (Fig. 18-14, A-C).

As lesões pequenas coçam e são dolorosas; nódulos, úlceras e vesículas podem ser muito dolorosas.

As lesões surgem em grupos, persistem por 1 a 4 semanas e se curam deixando cicatriz e hiperpigmentação residuais. Os pacientes podem experimentar um episódio se um fármaco ou uma infecção viral constituírem a causa, ou múltiplos episódios quando as lesões estiverem associadas à doença sistêmica, como, por exemplo, a artrite reumatoide ou o lúpus eritematoso sistêmico. Grupos recorrentes de novas lesões podem surgir por semanas, meses ou anos. A doença geralmente é autolimitada e confinada à pele.

Tabela 18-4 Agentes Causais, Condições Associadas e Síndromes Vasculíticas Identificadas

	% de pacientes
Causa/associação	
Vírus da hepatite C	19,0
Vírus da hepatite B	5,0
Outras infecções	4,0
Ingesta medicamentosa	9,6
Neoplasia maligna subjacente	10,0
Doenças do tecido conjuntivo	8,4
Síndrome de Behçet	2,0
Doença reumatológica	2,4
Crioglobulinemia mista essencial	1,3
Doença inflamatória intestinal	2,5
Diversos	3,0
Síndrome vasculítica	
Vasculite hipersensitiva	64,0
Poliarterite nodosa	6,0
Vasculite pustular	6,0
Púrpura de Henoch-Schönlein	5,2
Vasculite livedoide	4,5
Vasculite urticariforme	3,2
Vasculite reumatoide	3,2
Eritema elevado diutino	2,6
Vasculite de Churg-Strauss	2,0

De Sais G: *Arch Dermatol* 34:309, 1998. PMID: 9521029

DURAÇÃO. Em um estudo, a doença se resolveu em menos de 6 meses em 46,9% dos pacientes e persistiu em 43,8%. A duração da vasculite cutânea variou de uma semana a 318 meses. A duração média das lesões cutâneas foi de 27,9 meses.

DOENÇA SISTÊMICA. A vasculite de hipersensibilidade possui muitas manifestações cutâneas; os números em parênteses na discussão seguinte indicam o percentual aproximado de envolvimento.

Uma análise da vasculite de hipersensibilidade cutânea em pacientes examinados por dois dermatologistas especializados mostrou que a doença apresenta um melhor prognóstico com menos envolvimento sistêmico do que naqueles pacientes observados em clínicas de centros médicos. PMID: 6703752

- *Rins (50%):* A doença renal é a manifestação sistêmica mais comum. A vasculite renal leve provoca hematúria microscópica e proteinúria. A glomerulite necrosante ou a glomerulonefrite difusa podem levar à insuficiência renal crônica e à morte.
- *Sistema nervoso (40%):* A neuropatia periférica, com hipoestesia ou parestesia, é mais comum do que o envolvimento do sistema nervoso central.
- *Trato gastrointestinal (36%):* A vasculite intestinal provoca dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia e melena.
- *Pulmão (30%):* A vasculite pulmonar pode ser assintomática, somente detectada como infiltrados nodulares ou difusos à radiografia de tórax; ela também pode ser sintomática, com tosse, dispneia e hemoptise.
- *Articulações (30%):* Os sintomas variam de dor a eritema e intumescimento.
- *Coração (50%):* A angeíte miocárdica produz arritmias e insuficiência cardíaca congestiva.

VASCULITE DE HIPERSENSIBILIDADE



Figura 18-13 A lesão característica é a púrpura palpável. As lesões começam como pápulas de 1-3 mm que aumentam de tamanho e se tornam palpáveis. Elas podem coalescer para formar placas; em alguns casos, podem ulcerar. A púrpura palpável é mais comum nas pernas, mas qualquer superfície pode ser envolvida. Em alguns casos, as lesões purpúricas mal são palpáveis.



As lesões são mais frequentemente observadas na porção inferior das pernas. As lesões são numerosas e coalesceram. Elas são superficiais e quase não palpáveis.

As lesões se estendem para as coxas e são confluentes e palpáveis.

Lesões palpáveis espessas ulceradas.

Figura 18-14

EXAME FÍSICO. Pesquise a presença de doença sistêmica com história e exame físico completos. Examine ouvidos, nariz e garganta em busca de sinais de granulomatose de Wegener.

ESTUDOS LABORATORIAIS. Os estudos a serem considerados encontram-se listados no Quadro 18-11. Níveis reduzidos de componentes do complemento estão mais frequentemente presentes nas vasculites associadas à artrite reumatoide, ao lúpus eritematoso sistêmico, à crioglobulinemia, à síndrome de Sjögren ou à vasculite urticariforme. Cada paciente deve ser triado para envolvimento renal.

Solicite exames para ANCA quando houver suspeita de vasculite sistêmica. A VHS quase sempre está aumentada durante a vasculite ativa. Uma VHS normal em um paciente com púrpura sugere a ausência de doença por complexos imunes. Baixos níveis de complemento estão associados a outras características, como, por exemplo, doença renal, artrite e à presença de reagentes imunes depositados ao longo da zona de membrana basal da epiderme.

Quadro 18-11 **Exames a Considerar na Avaliação da Vasculite Cutânea de Pequenos Vasos**

Avaliação laboratorial inicial

Hemograma completo
Velocidade de hemossedimentação
Análise de urina
Testes de guáiaco nas fezes
Perfil químico sérico
Anticorpos antinucleares
Autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos
Radiografia de tórax
Fator reumatoide
Crioglobulinas
Complemento (total)
Vírus da hepatite B
Vírus da hepatite C

Adultos com febre persistente, esfregaços hemorrágicos anormais, risco de infecção pelo HIV, vasculite grave

Anticardiolipina
Título de antiestreptolisina O
Anticorpos Anti-DNA, anti-Ro, anti-La
Eletrocardiograma
Sorologia para HIV
Contagens plaquetárias
Tempos de protrombina e de tromboplastina parcial
Creatina sérica
Determinação das imunoglobulinas séricas
Eletroforese de proteínas séricas
Cultura de garganta
Determinação da proteína urinária (24 horas)

Adaptado de Blanco R *et al.*: *Medicine* 77:403, 1998. *PMID: 9854604*

BIOPSIA CUTÂNEA. A apresentação clínica é tão característica que a biopsia geralmente não é necessária. Nos casos duvidosos, uma biopsia por punção deve ser coletada de uma lesão ativa recente. O infiltrado misto característico de células mononucleares e neutrófilos, a necrose fibrinoide das paredes dos vasos sanguíneos e a poeira nuclear da fragmentação dos neutrófilos (leucocitoclase) ficarão indistintos se forem coletadas amostras das lesões ulceradas. Os pacientes com níveis mais profundos de vasculite (até a metade inferior da derme reticular) apresentam evidência de uma doença clínica mais grave com comprometimento sistêmico.

ESTUDOS DE IMUNOFLUORESCÊNCIA. Estudos de imunofluorescência podem ser realizados se o diagnóstico não puder ser determinado a partir da apresentação clínica e da biopsia cutânea. Os complexos imunes são fagocitados rapidamente após a deposição nos vasos. Consequentemente, o melhor momento para a biopsia de um vaso por imunofluorescência é dentro das primeiras 24 horas após a formação da lesão. Os imunorreagentes mais comuns presentes nos vasos sanguíneos e ao seu redor são IgM, C3 e fibrina. A presença de IgA nos vasos sanguíneos de uma criança com vasculite sugere o diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein.

TRATAMENTO. Identificar e remover o antígeno agressor (*i. e.*, fármaco, agente químico ou infecção). Nenhum outro tratamento pode ser necessário e a doença pode ceder espontaneamente. Em outros casos, a doença persiste ou se torna recorrente.

Os corticosteroides tópicos e os cremes antibióticos tópicos podem ser úteis. A prednisona, 60 a 80 mg por dia, controla os sintomas sistêmicos e a ulceração cutânea. Reduzir gradual e lentamente (ao longo de 3 a 6 semanas) para prevenir um rebote. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (ácido acetilsalicílico, indometacina) podem ser usados nas lesões persistentes ou necróticas, mialgias, febre e artralgia.

A colchicina, que inibe a quimiotaxia dos neutrófilos, em doses de 0,6 mg duas a três vezes/dia, pode ser útil nas formas crônicas da doença. Os efeitos são observados em 7 a 10 dias, e a colchicina é gradualmente reduzida e descontinuada quando as lesões se resolvem. O tratamento pode ser continuado por meses, se necessário, e os efeitos colaterais são mínimos.

A dapsona, na dose de 100 a 150 mg por dia, controlou três pacientes nos quais a doença estava confinada à pele. O iodeto de potássio (0,3 a 1,5 g, quatro vezes ao dia) é útil na vasculite nodular. Os anti-histamínicos H_1 isoladamente ou associados aos anti-histamínicos H_2 aliviam o prurido e bloqueiam a formação de fendas endoteliais induzidas pela histamina, com o resultante aprisionamento de complexos imunes. A azatioprina, na dose de 150 mg/dia, foi usada em pacientes com doença rebelde ou reações adversas induzidas pelo esteroide, tendo produzido uma boa resposta clínica em 4 a 8 semanas. A ciclofosfamida, na dose de 2 mg/kg por dia induziu remissões em pacientes com envolvimento de múltiplos órgãos que não foram controlados com a prednisona. O metotrexato (10 a 25 mg/semana) ou a ciclosporina (3 a 5 mg/kg por dia) constituem alternativas para os pacientes com curso rapidamente progressivo e comprometimento sistêmico. A hidroxicloroquina não é eficaz.

Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), ou púrpura anafilactoide, é uma vasculite leucocitoclástica aguda que ocorre principalmente em crianças entre as idades de 2 a 10 anos, embora sejam descritos casos em adultos. É a vasculite sistêmica mais comum em crianças, sendo caracterizada pela deposição vascular de complexos imunes com predominância de IgA, que preferencialmente envolve vênulas, capilares e arteríolas. Os sintomas incluem púrpura palpável sobre as pernas e nádegas, dor abdominal (63%), sangramento GI (33%), artralgia (82%), nefrite (40%), hematúria (Tabela 18-5) e, histologicamente, vasculite leucocitoclástica. É uma doença autolimitada, mas 33% dos pacientes apresentarão uma ou mais recorrência dos sintomas.

PROGNÓSTICO. A PHS geralmente é benigna e autolimitada; o grau de envolvimento renal determina o prognóstico. O prognóstico a longo prazo é excelente tanto para adultos quanto para crianças. Em 50% dos casos, ocorrem recorrências, tipicamente nos primeiros três meses; essas são mais brandas e mais comuns nos pacientes com nefrite.

ADULTOS *VERSUS* CRIANÇAS. A frequência de tratamento farmacológico anterior, principalmente antibióticos ou analgésicos, é semelhante em ambos os grupos, mas a infecção prévia do trato respiratório superior é mais frequente entre as crianças. Nenhum evento precipitante foi encontrado em 72% dos adultos e em 66% das crianças. Adultos apresentam uma frequência mais baixa de dor abdominal e febre e uma frequência mais alta de sintomas articulares. Os adultos apresentam um comprometimento renal mais frequente e sério. O aumento da velocidade de hemossedimentação é mais frequente em adultos. A recuperação completa ocorre em 93,9% das crianças e em 89,2% dos adultos.

Tabela 18-5 Características Clínicas em 25 Pacientes com Púrpura de Henoch-Schönlein

Púrpura	100%
Artralgia	84%
Dor abdominal	76%
Sangramento gastrointestinal	30%
Sangramento oculto	20%
Sangramento macroscópico	10%
Nefrite	44%
Hematúria microscópica	40%
Hematúria macroscópica	10%
Proteinúria	25%
Síndrome nefrótica	5%
Doença renal terminal	1%
Diversos	
Encefalopatia	8%
Orquite	4%

Adaptado de Saulsbury FT: *Lancet* 369(9566):976-978, 2007. PMID: 17382810

Os adultos exigem um tratamento mais agressivo que consiste em esteroides e/ou agentes citotóxicos. Todavia, o resultado final da PHS é igualmente bom em adultos e crianças.

ETIOLOGIA. A PHS tende a ocorrer na primavera; uma infecção estreptocócica ou viral do trato respiratório superior pode preceder a doença em 1 a 3 semanas. Um agrupamento de casos foi descrito, o que sugere que a PHS é provocada por disseminação de pessoa para pessoa de um agente infeccioso do trato respiratório para hospedeiros suscetíveis.

Uma série de agentes infecciosos e medicamentos foram implicados, mas a etiologia da PHS permanece desconhecida.

Imunoglobulina A. A IgA desempenha um papel crítico na imunopatogênese da PHS. Ocorre um aumento nas concentrações séricas de IgA, de complexos imunes circulantes que contêm IgA e de deposição de IgA nas paredes vasculares e mesângio renal. Existem duas subclasses de IgA, mas a PHS está associada a anomalias que envolvem exclusivamente a IgA1 e não a IgA2. Todas as suas características são atribuíveis à vasculite disseminada que, acredita-se, seja iniciada pelo aprisionamento de complexos imunes circulantes que contêm IgA nas paredes vasculares da pele, nos rins e no trato GI.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Os sintomas prodrômicos incluem anorexia e febre. As características clínicas da PHS são as seguintes.

Pele. A púrpura palpável não trombocitopênica é mais comum nas extremidades inferiores e nádegas, e pode surgir nos braços, na face e nas orelhas; o tronco geralmente é poupado (Figs. 18-15 a 18-18). As lesões evoluem de pápulas urticariformes a lesões vasculíticas leucocitoclásticas clássicas em um intervalo de 48 horas. As lesões são de 2 a 10 mm de diâmetro e surgem em grupos entre equimoses coalescentes e petéquias diminutas. As lesões perdem a cor em alguns dias, mais rapidamente com o repouso absoluto, e deixam máculas acastanhadas. Novas lesões surgem com a deambulação. Setenta e sete por cento dos pacientes apresentam sinais cutâneos; 10% não têm envolvimento das pernas; 4,5% apresentam edema das mãos, pés ou face.

Sintomas abdominais. Os sintomas GI ocorrem em 40% a 60% dos pacientes; estes incluem dor em cólicas, náuseas, vômito, sangramento GI alto, diarreia e fezes sanguinolentas, e constituem, potencialmente, as manifestações mais graves. A dor abdominal grave foi um indicador significante de nefrite na púrpura de Henoch-Schönlein. Embora o sangramento GI ocorra em 52% dos pacientes, ele é autolimitado e as transfusões de sangue não foram necessárias. Os sintomas precedem a doença cutânea em até 2 semanas e simulam uma série de doenças intestinais inflamatórias ou cirurgicamente tratadas. As principais complicações do envolvimento abdominal se desenvolvem em 4,6% e a intussuscepção é, de longe, a mais comum. O intuscepto está confinado ao intestino delgado em 58% e frequentemente é inacessível à demonstração através de enema contrastado.

O ultrassom é a modalidade de imagem de escolha. Ele proporciona um método fácil, não invasivo e objetivo de monitoramento do progresso do paciente. Ela permite a visualização direta do envolvimento intestinal e a detecção de complicações como a intus-

suscepção. Ela também demonstra a infiltração hemorrágica edematosa da parede intestinal, que pode ocorrer nos segmentos duodenal, jejunal e ileal. A ultrassonografia complementa a avaliação clínica seriada, esclarece a natureza do comprometimento gastrointestinal e reduz a probabilidade de uma cirurgia desnecessária.

As radiografias abdominais de rotina não estão recomendadas, a menos que haja suspeita de perfuração.

A endoscopia GI alta pode ser útil. A inflamação do duodeno, especialmente da sua segunda porção, é característica da PHS. A endoscopia GI alta exibe vermelhidão, intumescimento, petéquias ou hemorragias, ou erosões e ulceração da mucosa. As amostras de biopsia de mucosa mostram inflamação inespecífica com coloração positiva para IgA nos capilares.

Sintomas articulares. Artralgia, provavelmente resultante de um edema periarticular e não de uma doença articular inflamatória, envolve os tornozelos, joelhos e o dorso das mãos e pés em mais de 80% dos pacientes. Ela é frequentemente incapacitante, mas autolimitada e não deformante.

Nefrite. O prognóstico a longo prazo da PHS é diretamente dependente da gravidade do envolvimento renal. A nefrite ocorre em 20% a 50% das crianças. A doença renal é geralmente mais branda nas crianças e quase sempre se cura. O início pode ser agudo ou tardio. A nefrite aguda ocorre de 1 a 12 dias após o início dos outros sinais e sintomas. O início do envolvimento renal pode ser retardado por semanas ou meses em uma proporção significativa de pacientes. A hematúria microscópica é uma característica constante, mas episódios de hematúria macroscópica ocorrem em 40% dos pacientes com nefrite. A proteinúria e a hematúria são encontradas em cerca de 40% dos casos. As anomalias urinárias podem persistir por 2 a 5 anos nos pacientes que desenvolvem nefrite na fase aguda da PHS. A progressão para síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda e crônica é possível.

Quando a PHS se apresenta com mais do que somente microhematúria, apenas 72% dos casos procedem para a recuperação completa. Uma proteinúria intensa no início, alterações escleróticas focais e tubulointersticiais, assim como crescentes e aderências capsulares, são indicadores de prognóstico ruim. Após um acompanhamento de pelo menos 8 anos, 53% dos pacientes estão clinicamente em remissão. Evidências de doença renal podem reaparecer após uma aparente recuperação completa. A nefrite de HS na infância exige acompanhamento a longo prazo, especialmente durante a gravidez. Um estudo com 78 indivíduos que apresentaram nefrite de HS durante a infância (em uma média de 23,4 anos após o início) demonstrou que a gravidade da apresentação clínica e dos achados iniciais à biopsia renal se correlaciona bem com o resultado, mas que possui pouco valor prognóstico individual. Quarenta e quatro por cento dos pacientes que apresentaram síndromes nefrítica ou nefrótica no início do quadro apresentam hipertensão ou comprometimento da função renal; 82% daqueles que se apresentaram com hematúria (com ou sem proteinúria) são normais. De 44 gestações a termo, 16 foram complicadas por proteinúria e/ou hipertensão, mesmo na ausência de doença renal ativa.

Os achados patológicos apresentam um espectro que varia desde a glomerulite focal leve até glomerulonefrite necrosante ou proliferativa com proliferação mesangial difusa. Os depósitos mesangiais difusos de IgA são observados em estudos por imuno-

DISTRIBUIÇÃO DE HENOCH-SCHÖNLEIN



Figura 18-15 Púrpura de Henoch-Schönlein. As lesões purpúricas palpáveis são mais comuns nas extremidades inferiores e nádegas, mas podem surgir nos braços, na face e nas orelhas; o tronco geralmente é poupado.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN



Figura 18-16 A apresentação inicial frequentemente se caracteriza por uma púrpura de início agudo, artralgias e dor abdominal em cólicas. As lesões cutâneas geralmente apresentam uma distribuição simétrica e começam como um eritema macular ou púrpuras urticariformes. Elas subsequentemente progridem para máculas purpúricas inflamatórias e pápulas que variam em tamanho de diminutas a vários milímetros. Urticária, vesículas, bolhas e focos de necrose também podem ser observados. Existe uma predileção pelas extremidades inferiores e nádegas, mas as lesões também podem ocorrer no tronco, nas extremidades superiores e na face. As lesões individuais geralmente regridem em um intervalo de 10 a 14 dias, com resolução do envolvimento cutâneo ao longo de um período de várias semanas a meses, embora recorrências sejam observadas em 5% a 10% dos pacientes.



Figura 18-17 As múltiplas pápulas róseas nas extremidades inferiores tornam-se purpúricas e mais numerosas.

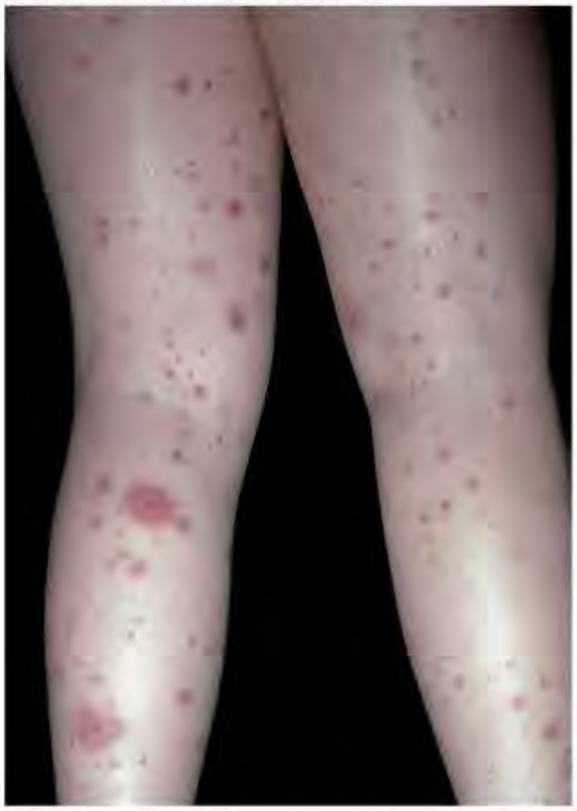


Figura 18-18 Algumas lesões coalesceram e sofreram necrose central.

fluorescência. A nefrite de HS pode constituir a forma isolada mais comum de glomerulonefrite crescêntica, sendo responsável por 30% dos casos.

Adultos. Um estudo colaborativo multicêntrico de 152 pacientes comparou a progressão da doença renal em crianças e adultos com a nefrite da PHS. Os crescentes foram encontrados em 36% dos adultos e em 34,6% das crianças, proteinúria na faixa nefrótica em 29,5% dos adultos e 28,1% das crianças e o comprometimento funcional em 24,1% dos adultos e 36,9% das crianças. O resultado foi semelhante para ambos os grupos etários (remissão, 32,5% dos adultos e 31,6% das crianças; comprometimento da função renal, 31,6% dos adultos e 24,5% das crianças). A doença renal terminal foi observada em 15,8% dos adultos e em 7 % das crianças. Nenhuma das crianças evoluiu para o óbito e a sobrevida dos adultos foi de 97% em cinco anos. Em adultos, o comprometimento da função renal, com uma proteinúria maior do que 1,5 g por dia, e a hipertensão constituíram fatores prognósticos negativos quando presentes na apresentação. Níveis definidos de proteinúria, hipertensão ou outros dados associados ao prognóstico ruim não foram encontrados em crianças. *PMID: 9394311*

Uma história de infecção recente, febre, disseminação da púrpura para o tronco e marcadores biológicos de inflamação constituem fatores prognósticos para o comprometimento renal.

Intumescimento escrotal agudo. O intumescimento escrotal agudo pode ser a manifestação de apresentação e ocorrer em até 15% dos meninos com PHS. A vasculite da PHS pode envolver a bolsa escrotal e simular clinicamente patologias que exigem intervenção cirúrgica, tais como a torção testicular ou a hérnia inguinal encarcerada. Os achados ultrassonográficos incluem um epidídimo aumentado e arredondado, espessamento da pele escrotal e uma hidrocele, com fluxo vascular intacto para os testículos. As imagens nucleares podem ser usadas para avaliar a perfusão testicular. Os achados ultrassonográficos na bolsa escrotal são suficientemente característicos para permitir a diferenciação de uma torção na maioria dos casos. Esses achados ajudam a prevenir uma exploração cirúrgica desnecessária.

PATOLOGIA. A patologia da PHS é aquela de uma vasculite aguda das arteríolas e vênulas na derme superficial e no intestino. A coloração por imunofluorescência dos tecidos geralmente exibe a presença de IgA nas paredes das arteríolas e nos glomérulos renais. O nível sérico de IgA está frequentemente superior ao normal.

DIAGNÓSTICO. Não existem exames laboratoriais diagnósticos. Hemogramas completos (HCs), anticorpos antinucleares (ANAs), contagens plaquetárias e estudos de coagulação estão normais. A VHS pode se encontrar elevada, e o nível sérico do complemento pode estar reduzido. Em um estudo, a concentração sérica de IgA estava aumentada em 44% das crianças. Os estudos por imunofluorescência direta exibem uma deposição de IgA nos vasos sanguíneos (75% na pele afetada e 67% na pele não envolvida) da derme superficial. A IgA1 é a subclasse dominante.

A IgA na parede vascular é um marcador sensível e específico que ajuda a consolidar o diagnóstico de PHS. Esse achado não deveria ser usado como critério isolado para o estabelecimento do diagnóstico, uma vez que ele é observado em muitos outros distúrbios, como, por exemplo, a estase venosa e o eritema nodoso. Um estudo revelou uma correlação significante entre os níveis plasmáticos das anafilotoxinas C3a e C4a e os níveis plasmáticos de creatina nos pacientes com nefrite. O papel do ANCA IgA não foi definido.

TRATAMENTO. O antígeno agressor deve ser identificado e removido. As possibilidades incluem infecções, malignidades, alimentos e fármacos. Os pacientes com vasculite de pequenos vasos associada à ANCA que se apresentam com púrpura, dor abdominal e nefrite, mas que não exibem depósitos imunes por IgA, não apresentam púrpura de Henoch-Schönlein e não apresentam um bom prognóstico; eles devem ser tratados rapidamente com terapia imunossupressora.

Corticosteroides. A dor articular, a inflamação e o edema cutâneo doloroso são tratados com analgésicos, agentes anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides. A corticoterapia pode acelerar a resolução da artrite e da dor abdominal, mas não impede recorrências. Os corticosteroides, nas doses usuais, não têm efeito sobre a nefrite estabelecida. O tratamento ótimo do comprometimento gastrointestinal e renal associados à PHS ainda não foi determinado. Os relatos favorecem um ciclo curto de corticosteroides orais para a dor abdominal grave e terapia imunossupressora para os pacientes com nefrite progressiva. A prednisona, em uma dose de 1 mg/kg/dia por 2 semanas e, então, diminuída gradualmente ao longo de duas semanas, reduziu a intensidade e a duração dos sintomas gastrointestinais e a gravidade dos sintomas articulares. *PMID: 16887443*

Aquele estudo também demonstrou que a prednisona acelerou a resolução da nefrite leve da PHS. No entanto, o uso precoce de corticosteroides no curso da PHS não parece ser efetivo na prevenção do desenvolvimento da nefrite. Desse modo, a terapia com corticosteroides é benéfica na melhora dos sintomas gastrointestinais e articulares e, talvez, na redução do curso da nefrite leve, mas não na prevenção da nefrite tardia. Não há evidências de que a terapia com corticosteroides seja eficaz no tratamento da púrpura, reduza o curso da doença ou previna as recorrências.

O pulso intravenoso de metilprednisolona (30 mg/kg por dia por três dias consecutivos) seguido por corticosteroides orais foi eficaz na reversão da nefrite grave e na prevenção da sua progressão. Outros descreveram os benefícios dos corticosteroides combinados com ciclofosfamida, azatioprina, ou ciclosporina na nefrite grave pela PHS e, desse modo, a terapia precoce agressiva está justificada em pacientes com nefrite grave. *PMID: 17382810*

DERMATOSES NEUTROFÍLICAS

As dermatoses neutrofílicas representam um espectro contínuo que engloba cinco entidades: dermatose pustular, síndrome de Sweet, eritema diutino elevado, pioderma gangrenoso e hidradenite neutrofílica écrina. As diferentes dermatoses neutrofílicas constituem manifestações de uma doença neutrofílica potencialmente multissistêmica. Todas podem se apresentar com pústulas, placas, nódulos e ulcerações. Histologicamente, um infiltrado neutrofílico surge em níveis variáveis da epiderme, da derme e do tecido subcutâneo. As manifestações sistêmicas incluem sintomas generalizados e comprometimento renal, ocular e pulmonar. Existe uma superposição das manifestações clínicas das quatro entidades. A dermatose pustular subcorneana e a hidradenite écrina neutrofílica são muito raras e não serão descritas aqui.

Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda)

Sweet, em 1964, descreveu uma doença com quatro características: febre; leucocitose; placas avermelhadas agudas e sensíveis; e um infiltrado neutrofílico papilar dermal. Isso levou ao nome de dermatose neutrofílica febril aguda. Séries mais amplas de pacientes demonstraram que febre e neutrofilia não estão constantemente presentes. O diagnóstico se baseia em duas características constantes — erupção e características histológicas típicas; desse modo, o epônimo síndrome de Sweet (SS) é empregado. Os critérios diagnósticos da SS estão listados no Quadro 18-12.

Oitenta e seis por cento dos pacientes são mulheres com uma infecção anterior do trato respiratório superior. A média etária na apresentação é de 56 anos (variação, 22 a 82 anos). A SS é comum no Japão. Uma predisposição genética é possível. O HLA-Bw54 foi encontrado como fator de risco em uma série de pacientes japoneses com SS.

Quadro 18-12 **Critérios Diagnósticos para a Síndrome de Sweet***

Critérios maiores

1. Placas eritematosas ou nódulos hipersensíveis ou dolorosos de início abrupto, ocasionalmente com vesículas, pústulas, ou bolhas
2. Infiltração predominantemente neutrofílica na derme sem vasculite leucocitoclástica

Critérios menores

1. Precedida por uma infecção inespecífica dos tratos respiratório ou gastrointestinal ou vacinação, ou associada a:
   - Doenças inflamatórias, como distúrbios autoimunes crônicos e infecções
   - Distúrbios hemoproliferativos ou tumores malignos sólidos
   - Gravidez
2. Acompanhado por períodos de mal-estar generalizado e febre (> 38°C)
3. Valores laboratoriais durante o início: VHS, > 20 mm/h; proteína C reativa, positiva; neutrófilos segmentados e bastões > 70% no esfregaço de sangue periférico; leucocitose, > 8.000/mm^3 (são necessários três de quatro desses valores)
4. Excelente resposta ao tratamento com corticosteroides sistêmicos ou ao iodeto de potássio

Modificado de von den Driesch P: *J Am Acad Dermatol* 31:535, 1994. PMID: 8089280

*Os dois critérios maiores e dois dos critérios menores são necessários para o diagnóstico.

ETIOLOGIA. A Síndrome de Sweet pode ser classificada baseada na apresentação clínica em que ela ocorra: síndrome de Sweet clássica ou idiopática, síndrome de Sweet associada à malignidade e síndrome de Sweet induzida por fármacos.

DOENÇAS SISTÊMICAS. A SS é um fenômeno reativo e deve ser considerada o marcador cutâneo de uma doença sistêmica. Uma avaliação sistêmica cuidadosa está indicada, especialmente quando as lesões cutâneas são graves ou os valores hematológicos estão anormais. Aproximadamente 20% dos casos estão associados à malignidade, predominantemente hematológica, especialmente a leucemia mielógena aguda. Uma condição subjacente (infecção estreptocócica, doença inflamatória intestinal, leucemia não linfocítica e outras malignidades hematológicas, tumores sólidos, gravidez) é encontrada em até 50% dos casos. Crises de SS podem preceder o diagnóstico hematológico de três meses a seis anos, de modo que a avaliação continuada dos pacientes no grupo "idiopático" é necessária.

Existem atualmente boas evidências de que o tratamento com fatores de crescimento hematopoéticos, incluindo o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), usado para tratar a leucemia mielógena aguda, e o fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, pode provocar a síndrome de Sweet. As lesões tipicamente ocorrem quando o paciente apresenta leucocitose e neutrofilia, mas não quando está neutropênico. No entanto, o G-CSF pode provocar SS em pacientes neutropênicos em virtude da indução da proliferação das células-tronco, da diferenciação dos neutrófilos e do prolongamento da sobrevida dos neutrófilos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Placas eritematosas agudas e sensíveis, nódulos, pseudovesículas e, ocasionalmente, vesículas com um padrão anular ou arqueado ocorrem na cabeça, no pescoço, nas pernas e nos braços, particularmente no dorso das mãos e dos dedos (Figs. 18-19 a 18-22). O tronco raramente é envolvido. Febre (50%); artralgia ou artrite (62%); envolvimento ocular, mais frequentemente conjuntivite ou iridociclite (38%) e aftas orais (13%) são características associadas. O diagnóstico diferencial inclui eritema multiforme, eritema nodoso, reação medicamentosa adversa e urticária. As recidivas são comuns e afetam até 33% dos pacientes.

EXAMES LABORATORIAIS. Os exames mostram uma neutrofilia moderada (menos de 50%), VHS elevada (superior a 30 mm/h) (90%) e um leve aumento do nível de fosfatase alcalina (83%). A biopsia cutânea mostra um infiltrado papilar e mesodermal de leucócitos polimorfonucleares com segmentação nuclear e células histiocíticas. O infiltrado é predominantemente perivascular com intumescimento das células endoteliais em alguns vasos, mas as alterações vasculíticas (trombose; deposição de fibrina, complemento, ou imunoglobulinas no interior das paredes vasculares; extravasamento de hemácias; infiltração inflamatória das paredes vasculares) estão ausentes nas lesões iniciais.

A vasculite ocorre secundariamente à liberação de produtos nocivos pelos neutrófilos. Os vasos sanguíneos nas lesões de duração mais prolongada provavelmente desenvolverão mais vascu-

SÍNDROME DE SWEET



Figura 18-19 As pápulas vermelho-azuladas podem coalescer em placas arredondadas. Algumas vezes as margens são pontilhadas com pústulas. O edema na borda da lesão pode produzir um aspecto vesicular.



Figura 18-20 A síndrome de Sweet e o pioderma gangrenoso ocorrem em locais de trauma menor (patergia).



Figura 18-21 Síndrome de Sweet atípica. A dermatose neutrofílica do dorso das mãos é um conceito patológico em evolução e é considerada uma variante localizada da síndrome de Sweet. A maior parte dos casos ocorre em mulheres. Há febre, leucocitose e/ou elevação da velocidade de hemossedimentação. Os casos estão associados à leucemia, ao carcinoma pulmonar e à doença inflamatória intestinal. Placas superficialmente ulceradas com bordas violáceas erosivas ocorrem no dorso das mãos e dedos. A biopsia exibe um denso infiltrado neutrofilico dermal com pequenas pústulas subcorneais, vesiculação subepidérmica, edema papilar dermal e hemorragia. Todos respondem à terapia com corticosteroides sistêmicos. Outros tratamentos incluem dapsona, metotrexato e iodeto de potássio. A hiperpigmentação pós-inflamatória do dorso das mãos persiste por meses. *PMID 16415387*

lite do que aqueles de duração mais curta em virtude da exposição prolongada a metabólitos nocivos. Por conseguinte, a vasculite não exclui um diagnóstico de síndrome de Sweet.

TRATAMENTO. Os corticosteroides sistêmicos (prednisona 0,5 a 1,5 mg/kg de peso corporal por dia) produzem uma melhora rápida e constituem o "padrão de referência" para o tratamento. A temperatura do paciente, o hemograma e a erupção melhoram em um intervalo de 72 horas. As lesões cutâneas desaparecem em 3 a 9 dias. Os valores laboratoriais anormais retornam rapidamente ao normal. Ocorrem, contudo, recidivas frequentes. Os corticosteroides são descontinuados gradualmente ao longo de 2 a 6 semanas. A resolução da erupção é ocasionalmente seguida por mília e cicatrização. A doença desaparece espontaneamente em alguns pacientes. Corticosteroides tópicos e/ou intralesionais podem ser eficazes como monoterapia ou tratamento complementar.

O iodeto de potássio oral ou a colchicina podem induzir uma resolução rápida. Os pacientes que possuem uma potencial infecção sistêmica ou nos quais os corticosteroides estejam contraindicados podem utilizar esses agentes como primeira linha terapêutica.

Em um estudo, a indometacina, na dose de 150 mg por dia, foi administrada na primeira semana, seguida por 100 mg de indometacina por dia ao longo de 2 semanas adicionais. Dos 18 pacientes, 17 apresentaram uma boa resposta inicial; a febre e as artralgias foram acentuadamente atenuadas em um intervalo de 48 horas e as erupções regrediram entre 7 a 14 dias. Os pacientes cujas lesões cutâneas continuaram a se desenvolver foram tratados com sucesso com prednisona (1 mg/kg/dia). Nenhum paciente apresentou uma recaída após a descontinuação da indometacina. *PMID: 9091476*

Outras alternativas ao tratamento com corticosteroides incluem dapsona, doxiciclina, clofazimina e ciclosporina. Todos esses fármacos influenciam a migração e outras funções dos neutrófilos.

SÍNDROME DE SWEET



Múltiplas placas eritematosas dolorosas, nitidamente demarcadas ocorrem no pescoço, na porção superior do tórax, nas costas e nas extremidades.

As placas são dolorosas e ardem, mas não coçam. A superfície é mamilada (papular) ou pode conter pústulas.

Figura 18-22

Eritema elevado diutino

O eritema elevado diutino (EED) é uma doença cutânea rara (média etária, 53 anos; variação de 32 a 65 anos). Há pápulas, nódulos e placas persistentes, não purpúricos, profundos, castanho-avermelhados. Vesículas e úlceras podem se desenvolver. As lesões são simetricamente distribuídas sobre as superfícies extensoras das extremidades com uma predileção pelas regiões articulares. Ocasionalmente, as lesões são encontradas nas nádegas, na face e no tronco. O EED pode constituir uma complicação da infecção pelo HIV. As lesões cutâneas podem ser muito semelhantes ao sarcoma de Kaposi e outras neoplasias malignas. As lesões são frequentemente acompanhadas por artralgias (em aproximadamente 40% dos pacientes) e intolerância medicamentosa.

ETIOLOGIA. O EED é mais provavelmente provocado pela deposição de complexos imunes (reação de Arthus) nos vasos dermais. O excesso de exposição aos antígenos (infecções recorrentes) ou situações em que ocorram altos níveis de anticorpos (p. ex., paraproteinemias) provavelmente resultem em complexos imunes. A causa desse distúrbio pode ser uma reação alérgica a superantígenos estreptocócicos. Os problemas clínicos associados incluem hipergamaglobulinemia, tanto monoclonal (gamapatias clonais por IgA) quanto policlonais; mieloma múltiplo; e mielodisplasia. O EED pode preceder os distúrbios mieloproliferativos em até 7,8 anos. A infecção crônica ou as infecções recorrentes (tanto estreptocócica quanto não estreptocócica) também foram descritas.

HISTOLOGIA. As lesões precoces exibem vasculite leucocitoclástica e um intenso infiltrado dermal, composto principalmente por neutrófilos, histiócitos/macrófagos e células de Langerhans. As lesões posteriores contêm fibrose em padrão (estoriforme ou concêntrico) e um infiltrado dermal de linfócitos e histiócitos/macrófagos e células de Langerhans. Há formação de material lipídico em algumas outras lesões. A expressão colesterose extracelular é usada para descrever esse processo.

EXAMES LABORATORIAIS. Os exames laboratoriais a serem considerados nos pacientes com EED incluem biopsia cutânea, eletroforese de proteínas séricas, imunoglobulinas quantitativas, imunoeletroforese, crioglobulinas e estudos do complemento (C3, C4 e CH50). Os estudos por imunofluorescência direta geralmente não são diagnósticos.

TRATAMENTO. A dapsona (p. ex., 100 mg/dia) constitui o tratamento de escolha. Um caso de EED que não era responsivo à dapsona foi tratado com sucesso com a colchicina.

Pioderma gangrenoso

O pioderma gangrenoso (PG) é uma doença ulcerativa cutânea neutrofílica não infecciosa, rara e mal compreendida. Ele frequentemente ocorre em pacientes com uma doença crônica subjacente, inflamatória ou maligna, como, por exemplo, colite ulcerativa, artrite reumatoide, hepatite crônica ativa, doença de Crohn, gamapatia monoclonal por IgA e malignidades hematológicas e linforreticulares, mas em 40% a 50% dos pacientes nenhuma doença associada é encontrada. O trauma (patergia) pode preceder o PG em alguns pacientes. A doença é recorrente em aproximadamente 30% dos pacientes. Em raros casos, o PG ocorre em crianças; portanto, ele deve ser considerado no diagnóstico diferencial de distúrbios pustulares em crianças com condições subjacentes, como a colite ulcerativa. Uma artrite soronegativa que afeta as grandes articulações está presente em aproximadamente 40% dos casos.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS. As lesões são mais comumente encontradas na porção inferior das pernas, mas podem ocorrer nas coxas, nas nádegas, no tórax, na cabeça, no pescoço e em qualquer ponto da pele. Um estudo mostrou que as lesões eram múltiplas em 71% dos casos e mais de 50% estavam localizadas abaixo dos joelhos. A lesão começa como uma mácula ou pápula, pústula, nódulo, ou vesícula, sensíveis e avermelhados. As pústulas ou vesículas surgem na superfície, e a pele circundante se torna vermelho-escuro e endurecida. Um processo inflamatório necrosante se estende perifericamente a partir da lesão primária e resulta em uma úlcera ou úlceras necróticas com uma base purulenta com uma borda roxo-avermelhada erosiva e um halo de eritema circundante (Figs. 18-23 a 18-26). A lesão plenamente desenvolvida geralmente é menor que 10 cm, mas pode ser muito grande. As lesões tendem a persistir, duram meses a anos e deixam uma cicatriz cribriforme quando se curam.

DOENÇA INTESTINAL. O PG ocorre tanto na colite ulcerativa quanto na doença de Crohn. Aproximadamente 50% dos casos de PG ocorrem associados à colite ulcerativa. Aproximadamente 2% dos pacientes com colite ulcerativa ativa e extensa apresentam PG, e outros 4% dos pacientes com colite ulcerativa ativa apresentam eritema nodoso que, nos seus estágios iniciais, pode ser confundido com PG. Homens e mulheres são igualmente afetados. A duração média da colite ulcerativa crônica, antes do surgimento do eritema nodoso e do PG, é de 5 a 10 anos, respectivamente. As lesões geralmente surgem durante o curso da doença intestinal ativa, mas também ocorrem na colite inativa ou na doença menos grave, e podem não surgir até após a colectomia. O pioderma se resolveu sem a ressecção intestinal em 66% dos pacientes. A cura após a ressecção intestinal é imprevisível quanto ao momento e à extensão da ressecção.

PIODERMA GANGRENOSO



Figura 18-23 Apresentação clássica com úlceras cutâneas rapidamente progressivas, dolorosas e supurativas com bordas edematosas, pegajosas, azuladas, erosivas e necróticas.



Figura 18-24 Os distúrbios inflamatórios das dermatoses neutrofílicas possuem uma tendência comum para a patergia (indução do processo inflamatório após o trauma cutâneo).



Figura 18-25 As lesões são mais frequentemente encontradas nas extremidades inferiores, mas podem ocorrer em qualquer local. Existem grandes ulcerações dolorosas.



Figura 18-26 As lesões começam como uma pústula vesiculosa que forma uma úlcera com bordas violáceas profundas salientes ou erosivas.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico se baseia nas características clínicas e patológicas e exige a exclusão de condições que produzem ulcerações (Quadros 18-13 e 18-14). O diagnóstico é difícil de estabelecer em virtude da capacidade da condição de simular outras lesões ulcerativas e da ausência de achados laboratoriais e patológicos específicos. Histopatologicamente, o PG evolui a partir da foliculite e da formação de abscessos; ele também pode exibir vasculite leucocitoclástica. A lesão evolui, então, para uma dermatite granulomatosa supurativa e, finalmente, regride com uma fibroplasia destacada. Essas alterações são inespecíficas e, por conseguinte, a biopsia é de pouco valor diagnóstico. Não foi encontrada nenhuma determinação laboratorial anormal específica que seja útil para o diagnóstico. A imunoeletroforese de proteínas séricas pode ser solicitada para pesquisa de gamapatia monoclonal.

Quadro 18-13 **Abordagem para o Paciente com Suspeita de Pioderma Gangrenoso**

Dados históricos importantes

Úlcera acentuadamente dolorosa
Rápida progressão para a ulceração
Tipo de lesão cutânea que precede a úlcera (pápula, pústula, ou vesícula)
Trauma menor (patergia) que precede o desenvolvimento da úlcera
Sintomas de uma doença associada (p. ex., doença inflamatória intestinal ou artrite)
História de uso de medicamentos (p. ex., brometos, iodetos, hidroxiureia, ou fator estimulante das colônias de granulócitos e macrófagos)

Aspectos característicos da úlcera ao exame físico

Hipersensibilidade
Necrose
Bordas violáceas irregulares
Margens arredondadas, erosivas

Biopsia cutânea

Objetivo: Descartar diagnósticos que simulem o pioderma gangrenoso
Protocolo:

- Biopsia incisional elíptica preferível à biopsia por punção; inclui a borda inflamada e a margem da úlcera a uma profundidade que inclua a gordura subcutânea
- Amostra da borda inflamada — histologia de rotina (coloração para hematoxilina e eosina) e coloração especial (prata metenamina de Gram e Fite) para detecção de micro-organismos
- Amostra da margem da úlcera — cultura em meio de cultura apropriado (para detectar bactérias, fungos e micobactérias atípicas)

Investigações laboratoriais

Objetivos: identificar doenças associadas e descartar diagnósticos que simulem o pioderma gangrenoso
Investigações a considerar:
  Hemograma completo
  Velocidade de hemossedimentação
  Química sanguínea (testes de função hepática e renal)
  Eletroforese de proteínas
  Radiografia de tórax
  Colonoscopia
  Coagulograma (incluindo triagem para anticorpos antifosfolipídios)
  Anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos
  Crioglobulinas
  Estudos de função arterial e venosa
Acompanhamento constante e contínuo
  Monitore a resposta e as reações adversas ao tratamento
Se não houver resposta ao tratamento, reconsidere o diagnóstico e repita a biopsia

De Weenig RH *et al.*: *New Engl J Med* 347:1412, 2002. PMID: 12409543

Quadro 18-14 **Úlceras Semelhantes ao Pioderma Gangrenoso**

Causa de ulceração cutânea

Doença oclusiva vascular ou venosa

Síndrome dos anticorpos antifosfolipídios
Vasculopatia livedoide
Ulceração por estase venosa
Doença arterial oclusiva de pequenos vasos
Crioglobulinemia do tipo I
Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber

Vasculite

Granulomatose de Wegener
Poliarterite nodosa
Vasculite crioglobulinêmica (mista)
Arterite de Takayasu
Vasculite leucocitoclástica com infecção secundária

Envolvimento cutâneo de processo maligno

Linfoma
  Linfoma angiocêntrico de células T
  Linfoma de anaplásico de grandes células T
  Micose fungoide bolhosa
  Linfomas inespecíficos
Leucemia cutânea
Histiocitose de células de Langerhans

Infecção cutânea primária

Infecção fúngica profunda
  Esporotricose
  Aspergilose
  Criptococose
  Zigomicose
  Infecções pelo *Penicillium marneffei*
Vírus herpes simples tipo 2
Tuberculose cutânea
Mycobacterium ulcerans (úlcera de Buruli)
Amebíase cutânea

Lesão tecidual induzida por fármaco ou exógena

Síndrome de Munchausen ou distúrbio fictício
Ulceração induzida pela hidroxiureia
Vulvite de contato
Abuso de drogas injetáveis com infecção secundária
Bromoderma
Loxoscelismo (picada de uma aranha marrom reclusa)
Lúpus induzido por medicamento

Outros distúrbios inflamatórios

Doença de Crohn cutânea
Necrobiose lipoídica ulcerativa

De Weenig RH *et al.*: *New Engl J Med* 347:1412, 2002. PMID: 12409543

TRATAMENTO. Os corticosteroides sistêmicos e a ciclosporina são os tratamentos comuns para a doença extensa. A prednisolona (60 a 120 mg) é iniciada em altas doses. As combinações de corticoides com fármacos citotóxicos, como, por exemplo, azatioprina, ciclofosfamida ou clorambucil são usadas em pacientes com doença resistente aos corticosteroides. Muitos outros tratamentos estão descritos. O trauma deve ser evitado.

ABORDAGEM PARA A DOENÇA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA. A doença rapidamente progressiva é tratada com corticosteroides orais. Se a resposta for lenta, considere, então, o uso de infliximab IV. Uma dose de indução de 5 mg/kg nas semanas zero, dois e seis é seguida por tratamentos adicionais, se necessário. Outro imunossupressor, como, por exemplo, a azatioprina, é administrado simultaneamente com o infliximabe: *PMID: 16858047*

Agentes imunossupressores orais Os agentes imunossupressores podem constituir o tratamento mais eficaz. Quando os corticosteroides falham, a alternativa mais amplamente utilizada é a ciclosporina. A melhora é observada em um intervalo de 3 semanas com uma dose de 3 a 5 mg/kg por dia. Um bolo intravenoso de ciclofosfamida foi descrito como eficaz na indução da remissão. O clorambucil oral, na dose de 2 a 4 mg por dia, em combinação com a prednisona ou empregado isoladamente, constitui um eficaz agente poupador de corticosteroides. O micofenolato mofetil (2 mg por dia) ou o tacrolimus (0,1 mg/kg/dia) podem ser eficazes.

Agentes antifator de necrose tumoral. O pioderma é descrito como responsivo ao infliximabe e ao etanercepte. Existe mais experiência com o infliximabe.

Esteroides localizados. A pequena lesão inicial pode ser abortada com a injeção intralesional de triancinolona acetonida (Kenalog® 10 mg/ml ou 40 mg/ml). Esteroides tópicos dos grupos II a IV, com ou sem oclusão, podem ser eficazes.

Inibidores tópicos da calcineurina. A pomada de tacrolimus a 0,1% ou o creme de pimecrolimo a 1% podem ser eficazes nas lesões cutâneas leves ou iniciais.

DOENÇA DE SCHAMBERG

A doença de Schamberg (dermatose purpúrica pigmentada progressiva, púrpura simples) é uma erupção rara caracterizada por petéquias e manchas de pigmentação acastanhada (depósitos de hemossiderina), particularmente nas extremidades inferiores. Os pacientes ficam assustados com essa erupção de aparência vasculítica, mas não há doença hematológica, insuficiência venosa ou doença interna associada. Os homens são mais frequentemente afetados do que as mulheres. As crianças também são afetadas. As lesões permanecem por meses ou anos e apresentam somente um problema cosmético. Histologicamente há inflamação e hemorragia sem necrose fibrinoide dos vasos. A causa é desconhecida, mas uma reação celular imune pode desempenhar um papel. Em alguns pacientes, a erupção foi relacionada a medicamentos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Surgem manchas assintomáticas, castanho-alaranjadas de formato e tamanho variáveis (Fig. 18-27). O aspecto mais característico são as manchas castanho-alaranjadas, do tamanho de cabeças de alfinetes, semelhantes à "pimenta caiena". O eritema leve e descamante às vezes provoca um leve prurido. As lesões são mais comuns na porção inferior das pernas, mas elas podem surgir na parte superior do corpo. Novas manchas podem aparecer e as mais antigas podem desvanecer. Ao contrário da vasculite de hipersensibilidade (púrpura palpável), as lesões são maculares.

TRATAMENTO. O paciente deve estar seguro de que não há doença sistêmica. Informe aos pacientes que a pigmentação durará alguns anos. O prurido leve e o eritema respondem rapidamente a esteroides tópicos do grupo V. As lesões persistem, mas 67% eventualmente desaparecem.



Figura 18-27 Doença de Schamberg. Manchas assintomáticas, irregulares, laranja-acastanhadas de formatos e tamanhos variáveis ocorrem mais comumente nas extremidades inferiores.

Capítulo 19

Doenças Relacionadas com a Luz e Transtornos da Pigmentação

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Fotobiologia**
- **Pele danificada pelo sol**
- **Bronzeado e queimadura solar**
- **Proteção solar**
- **Erupção polimorfa à luz**
- **Hidroa estival e hidroa vaciniforme**
- **Porfirias**
  - Porfiria cutânea tardia
  - Pseudoporfiria
  - Protoporfiria eritropoiética
- **Reações fototóxicas**
- **Fotoalergia**
- **Distúrbios de hipopigmentação**
  - Vitiligo
  - Hipomelanose gutata idiopática
  - Nevo anêmico
  - Esclerose tuberosa
  - Pitiríase alba
- **Distúrbios de hiperpigmentação**
  - Sardas
  - Lentigo em crianças
  - Lentigo em adultos
  - Melasma
  - Manchas café com leite
  - Dermopatia diabética
  - Eritema *ab igne*

FOTOBIOLOGIA

A luz solar tem efeitos profundos na pele e está associada a uma variedade de doenças (Quadros 19-1, 19-2 e 19-3). A luz ultravioleta (UV) provoca a maioria das reações cutâneas fotobiológicas e doenças. A unidade aceita para medição do comprimento de onda da luz é o nanômetro (nm). A radiação solar que atinge a Terra é um espectro contínuo que consiste em comprimentos de onda de energia eletromagnética acima de 290 nm. Por convenção, a luz UV é dividida em UVA (320-400 nm; onda longa, luz negra), UVB (290-320 nm; onda média, queimaduras solares) e UVC (100-290 nm; onda curta, germicida). A UVA é subdividida em duas regiões: UVA de ondas curtas ou UVA II (320-340 nm) e UVA de ondas longas ou UVA I (340 a 400 nm). A proporção de UVA para UVB é de 20:1 e 66% deste UVA é UVA I. Oitenta por cento da radiação UVB e 70% da radiação UVA ocorrem entre 10 horas da manhã e 2 horas da tarde. Mais de 90% da radiação UV pode penetrar nas nuvens. A radiação UV gera espécies reativas de oxigênio que danificam a pele.

UVA. UVA provoca o bronzeamento imediato e tardio e contribui pouco para eritema e queimadura. É constante durante todo o dia e durante todo o ano. Os comprimentos de onda mais longos de UVA podem penetrar mais profundamente, atingindo a derme e a gordura subcutânea. A exposição crônica à radiação UVA provoca a degeneração do tecido conjuntivo observada no fotoenvelhecimento, na fotocarcinogênese e na imunossupressão. A fotocarcinogênese é aumentada em pacientes imunodeprimidos devido ao transplante de órgãos. UVA aumenta os efeitos cancerígenos de UVB. UVA penetra pelo vidro da janela e interage com produtos químicos e medicação tópica e sistêmica. Produz reações alérgicas e fototóxicas.

Quadro 19-1 **Doenças de Fotossensibilidade: Doenças Caracterizadas pelo Desenvolvimento de uma Erupção Cutânea após Exposição à Luz**

Idiopáticas
Erupção polimorfa à luz
Prurigo actínico
Hidroa vaciniforme
Hidroa estival
Dermatite actínica crônica
Urticária solar

Degenerativas e neoplásicas
Dano actínico
Queratose actínica
Carcinoma basocelular
Carcinoma espinocelular
Melanoma maligno
Secundária a agentes exógenos
Fototoxicidade: Por contato e sistêmica
Fotoalergia: Por contato e sistêmica
Erupções medicamentosas

Metabólicas
Porfiria eritropoiética
Protoporfiria eritropoiética
Porfiria cutânea tardia
Porfiria variegada

Dermatoses fotoexacerbadas

Doenças autoimunes
Lúpus eritematoso
Dermatomiosite
Pênfigo
Pênfigo foliáceo
Penfigoide bolhoso

Genodermatoses
Pênfigo familiar benigno crônico
Queratose folicular (doença de Darier)
Síndrome de Bloom
Síndrome de Rothmund-Thomson
Síndrome de Kindler
Síndrome de Cockayne
Xeroderma pigmentoso
Tricotiodistrofia
Doença de Hartnup

Doença infecciosa
Herpes simples labial

Deficiências nutricionais
Pelagra
Deficiência de piridoxina

Doenças dermatológicas primárias
Dermatite atópica
Dermatose acantolítica transitória
Poroqueratose actínica superficial disseminada
Líquen plano actínico
Psoríase
Mucinose eritematosa reticular
Acne rosácea
Acne
Doença de Darier
Doença de Hailey-Hailey

Adaptado de Lim HW, Epstein J: *J Am Acad Dermatol* 36:84, 1997. *PMID: 8996266*

Quadro 19-2 **Transtornos Cutâneos de Fotossensibilidade**

Distúrbio	Espectro de ação	Proteção necessária
Erupção polimorfa à luz	290-365 nm	Amplo espectro
Porfirias	400-410 nm	Agente bloqueador físico
Urticária solar	290-515 nm	Amplo espectro
Lúpus eritematoso	290-330 nm	UVB mais importante, também UVA
Xeroderma pigmentoso	290-340 nm	Amplo espectro

UVB. UVB produz os efeitos mais nocivos e é mais intensa durante o verão. A neve e o gelo refletem a radiação UVB. UVB distribui uma grande quantidade de energia para o estrato córneo e camadas superficiais da epiderme e é o principal responsável por queimaduras solares, bronzeamento, inflamação, eritema tardio e alterações da pigmentação. Ela produz bronzeamento de maneira mais eficiente do que UVA. Os efeitos crônicos incluem fotoenvelhecimento, imunossupressão e fotocarcinogênese. É mais intensa quando o sol está diretamente no alto entre 10 horas da manhã e 2 horas da tarde. UVB é absorvida pelo vidro da janela. Exposição anterior aos raios UVA aumenta a reação de queimadura do sol decorrente de UVB.

UVC. UVC é quase totalmente absorvida pela camada de ozônio e é transmitida apenas por fontes artificiais, tais como lâmpadas germicidas e lâmpadas de arco de mercúrio.

Quadro 19-3 **Fotodermatoses Mais Comuns de Acordo com a Idade e Sintomas que Ocorrem Primeiro**

Infância
- Erupção juvenil da primavera (lesões nas orelhas na primavera)
- Erupção polimorfa à luz (lesão pruriginosa em área em V do pescoço e outras áreas)
- Protoporfiria eritropoiética (dor em ardência, aumento dos níveis de protoporfirina em eritrócitos)
- Hidroa vaciniforme (muito rara, forma cicatriz)

Idade adulta
- Erupção polimorfa à luz (mulheres com lesão pruriginosa em área em V do pescoço e em outros locais)
- Fotossensibilidade induzida por fármacos (todas as áreas expostas ao sol, resultados de fototeste positivo)
- Urticária solar (lesões aparecem em 5-10 minutos e desaparecem em 1-2 horas) (urticária em fototeste)
- Lúpus eritematoso (anticorpos anti-Ro/SS-A, imunofluorescência da pele)
- Porfiria cutânea tardia (determinações de porfirina)

Idade avançada
- Dermatite actínica crônica (vermelhidão persistente da face em homens idosos)
- Fotossensibilidade induzida por fármaco (todas as áreas expostas ao sol, resultados positivos do fototeste)
- Linfoma cutâneo de células T (células CD4+ no exame histológico)
- Dermatomiosite

Adaptado de Roelandts R: *Arch Dermatol* 136:1152, 2000. *PMID: 10987875*

PELE DANIFICADA PELO SOL

INTERAÇÃO LUZ SOLAR-PELE. O DNA sofre mutação por UVB. A absorção dos raios UVA leva à liberação de espécies reativas de oxigênio que causam a oxidação dos lipídios e proteínas que afetam o reparo do DNA, produzem despigmentação e causam fotoenvelhecimento e carcinogênese.

ENVELHECIMENTO *VERSUS* DANOS PROVOCADOS PELO SOL. A exposição ao sol é a principal causa das alterações cutâneas indesejáveis frequentemente percebidas de maneira inexata como envelhecimento. Essas alterações, conhecidas como fotoenvelhecimento, são causadas principalmente pela exposição solar repetida e não pela passagem do tempo. Muitos dos sinais clínicos atribuídos ao envelhecimento são, na verdade, manifestações de danos solares. Os dois processos são biologicamente diferentes. A diferença pode ser melhor demonstrada aos pacientes comparando o aspecto da pele debaixo do braço, perto da axila, com a superfície exposta ao sol do antebraço.

ENVELHECIMENTO NORMAL. A pele começa a mostrar sinais de envelhecimento por volta dos 30 a 35 anos de idade. A pele envelhecida é fina, frágil e inelástica. A epiderme fica fina. Há uma perda gradual dos vasos sanguíneos, colágeno, gordura e do número de fibras elásticas da derme. Há uma redução na densidade dos folículos pilosos, ductos sudoríparos e glândulas sebáceas, resultando em uma redução na perspiração e na produção de sebo. Esteroides potentes não devem ser usados na pele envelhecida com poucos vasos sanguíneos porque os esteroides não são depurados da pele tão facilmente como em pessoas mais jovens.

A pele torna-se atrófica e frágil quando há perda de tecido subcutâneo. As fibras elásticas são responsáveis pela elasticidade e resistência da pele. No envelhecimento normal, há uma perda e fragmentação de fibras elásticas, que resultam em rugas finas semelhantes a papel de cigarro amassado. Estas rugas rasas desaparecem ao esticar a pele. A pele é facilmente distorcida, mas recua lentamente.

FOTOENVELHECIMENTO. O fotoenvelhecimento refere-se àquelas alterações cutâneas sobrepostas no envelhecimento intrínseco pela exposição crônica ao sol (Quadro 19-4). Crianças desprotegidas, cronicamente expostas podem mostrar fotodano significativo no momento em que atingem a idade de 15 anos. Os efeitos desse dano podem tornar-se evidentes após os 20 anos de idade. A pele danificada pelo sol é caracterizada por elastose (coloração amarelada e engrossamento da pele), pigmentação irregular, rugosidade ou ressecamento, telangiectasia, atrofia, enrugamento profundo, tamponamento folicular e uma variedade de neoplasias benignas e malignas. A epiderme torna-se espessa. Embora muitas células diferentes sejam acometidas, é o material elastótico responsável pela maioria dos efeitos mais marcantes dos danos do sol.

A elastose solar é um sinal bastante característico de lesão solar grave (Fig. 19-1). Há deposição maciça na derme superior de um material elástico amarelo anormal, amorfo que não forma fibras elásticas funcionais. Este tecido conjuntivo alterado não tem as propriedades resistentes do tecido elástico.

Quadro 19-4 **Alterações Cutâneas Induzidas pelo Sol**

Alterações da textura

Elastose solar
- Pele espessada, enrugada, amarelada

Atrofia
- Adelgaçamento da pele; rugas finas, vasos sanguíneos proeminentes, fácil formação de hematomas e lacerações da pele, frequentemente com muitas cicatrizes lineares

Rugas
- Profundas - não desaparecem por esticamento
- Danos causados pelo sol na parte posterior do pescoço (cútis romboidal da nuca)
- Espessamento da pele é atravessado por linhas profundas que criam padrões romboides

Alterações vasculares

Eritema difuso
- Mais aparente em pessoas de pele clara

Equimoses e pseudocicatrizes estreladas
- Sangramento na pele após traumatismo de pequeno porte – apenas em superfícies expostas do dorso das mãos e dos braços; associado a atrofia, facilidade de laceração da pele e cicatrizes lineares

Telangiectasias
- Bochechas, nariz e orelhas

Lago venoso
- Vasos redondos, roxos, ectásicos – lábios inferiores e orelhas

Alterações da pigmentação

Sardas
- Máculas marrons, ovais, pequenas – principalmente na face

Lentigo
- Máculas marrons grandes – face, dorso das mãos, braços, tórax, parte superior das costas

Hipomelanose gutata
- Máculas brancas, redondas, esparsas – parte inferior das pernas e braços

Pigmentação marrom e branca (irregular)
- Marrom-escuro, com áreas de hipopigmentação

Poiquilodermia de Civatte
- Pigmentação reticulada marrom-avermelhada, com telangiectasias, atrofia e folículos pilosos proeminentes – tórax e pescoço

Mudanças papulares

Nevos
- Mais numerosos em superfícies expostas ao sol, em indivíduos predispostos

Pápulas amarelas (elastose solar)
- Pápulas de amarelo opacas a brilhantes que podem coalescer formando placas

Queratose seborreica
- Lesões superficiais esparsas (grudadas) – mais numerosas em áreas expostas ao sol; planas nas extremidades, elevadas no tórax

Comedões e cistos em torno dos olhos (síndrome de Favre-Racouchet)

O enrugamento torna-se grosso e profundo, não fino, e a pele é espessada (Fig. 19-2). Estas rugas não desaparecem ao se esticar a pele. O enrugamento induzido pelo sol na parte de trás do pescoço apresenta uma série de linhas entrecruzadas (Fig. 19-3) que formam um padrão romboide (cútis romboidal da nuca).

A hiperplasia reativa de melanócitos provoca pigmentação persistente na forma de sardas, lentigos e hiperpigmentação e hipopigmentação irregulares nas mãos, antebraços, pernas, tórax, costas e pescoço (Figs. 19-3 e 19-4).

A exposição crônica ao sol interrompe a maturação de queratinócitos, provocando descamação, aspereza, queratose seborreica (Figs. 19-5 a 19-7), queratose actínica, queilite actínica e carcinoma espinocelular.

Os vasos sanguíneos diminuem em número, e as paredes dos vasos restantes tornam-se finas. Os vasos sanguíneos precisam de tecido conjuntivo para suporte. Ocorre sangramento com o menor trauma das superfícies danificadas pelo sol dos antebraços e mãos, mas não das superfícies não expostas. Em seguida, pode haver formação aleatória de cicatriz (Fig. 19-8). Conscientizar os pacientes desta diferença convence-os de que eles não têm uma anormalidade plaquetária.

Há formação de comedões em torno dos olhos (Figs. 19-9 e 19-10).



Figura 19-1 Elastose solar. Vários glóbulos amarelos na derme podem ser observados na testa, epidermite atrófica.



Figura 19-2 Enrugamento coureáceo é um sinal de lesão solar grave.



Figura 19-3 Hiperplasia reativa de melanócitos provoca lentigos na parte superior da região dorsal. Eritema difuso persistente é mais proeminente em pessoas de pele clara. O enrugamento induzido pelo sol na parte de trás do pescoço mostra uma série de linhas entrecruzadas.



Figura 19-4 Pigmentação reticulada marrom-avermelhada com atrofia e telangiectasia é observada nos lados do pescoço. Isso é conhecido como poiquilodermia de Civatte.

LESÃO SOLAR



Figura 19-5 Queratoses seborreicas ligeiramente elevadas ocorrem no dorso das mãos e podem ser erroneamente diagnosticadas como lentigos solares.



Figura 19-6 Dano solar causa atrofia de lábio inferior com perda das linhas normais da pele.



Figura 19-7 Variações da pigmentação e queratose actínica difusa podem ocorrer após anos de exposição ao sol.



Figura 19-8 Pele frágil lesionada pelo sol é facilmente rompida e cicatriza com cicatrizes aleatórias, chamadas de pseudocicatrizes.



Figura 19-9 Comedões actínicos. Comedões abertos e fechados estão presentes nas áreas periorbitais. Não ocorre inflamação semelhante a acne.



Figura 19-10 Comedões actínicos podem tornar-se muito grandes e podem ser facilmente retirados com extrator de comedões.

TRATAMENTO DO FOTOENVELHECIMENTO

O fotoenvelhecimento é tratado seja com tratamentos tópicos ou com *resurfacing* através de *peelings* químicos, dermoabrasão ou *laser*.

TRATAMENTO TÓPICO. O tratamento tópico tem as seguintes características:

1. Não invasivo
2. Lento para produzir mudanças (período de latência é de 3 a 6 meses)
3. Manutenção de melhorias requer uso continuado
4. A medicação é cara

O fotoenvelhecimento responde ao tratamento com retinoides tópicos como tretinoína e tazaroteno. A melhora é retinoide-específica e não secundária à irritação. A melhora pode ser alcançada sem o uso excessivo de medicamentos, minimizando, assim, a ocorrência de irritação. Alguns *peelings* cutâneos são inevitáveis.

TRETINOÍNA TÓPICA E TAZAROTENO. Os retinoides tópicos fornecem alguma reversão da pele fotodanificada (Quadro 19-5). As melhoras objetivas das rugas são observadas após 3 a 6 meses. A despigmentação (manchas marrons e hiperpigmentação mosqueada), aspereza superficial e rugas finas respondem melhor. A maior resposta à terapia ocorre durante os primeiros 6-9 meses iniciais.

Aplicações repetidas de retinoides produzem uma reação cutânea semelhante à irritação. Esta reação é caracterizada por vermelhidão e descamação, sinais que correspondem histologicamente a alterações no estrato córneo e hiperplasia epidérmica. Inicialmente, os pacientes experimentam um enrijecimento da pele e um brilho rosado. Esta suavização ocorre em um período de 1 a 2 semanas de tratamento. É o primeiro sinal de melhora, e ocorre porque o estrato córneo é mais fino e mais compacto e a camada epidérmica é mais espessa e espongiótica. O aumento da proliferação dos queratinócitos basais, subsequentemente, duplica a espessura da epiderme.

A formação de colágeno na pele é reduzida na pele fotoenvelhecida, sendo parcialmente responsável pela formação de rugas. A tretinoína e o tazaroteno aumentam os níveis de colágeno na pele fotoenvelhecida; o resultado final é o apagamento das rugas. O apagamento de rugas finas ocorre após 3 a 4 meses de tratamento com tretinoína. As rugas faciais mais profundas, grosseiras, ainda são evidentes. Apesar da melhora contínua no apagamento de rugas, a histologia epidérmica reverte para o estado pré-tratamento.

As lesões hiperpigmentadas são um componente predominante do fotoenvelhecimento em pessoas chinesas e japonesas; o creme de tretinoína clareia a hiperpigmentação do fotoenvelhecimento nesses pacientes. O tratamento com tretinoína para pessoas com pigmentação de pele mais escura é seguro. A despigmentação pós-inflamatória em locais de dermatite retinoide não ocorre em pacientes negros e asiáticos.

Quadro 19-5 **Tretinoína e Tazaroteno Tópicos – Efeitos do Tratamento**

Enrugamento fino – melhorado
Enrugamento grosseiro – melhorado
Aspereza ao tato – melhorado
Lentigos – redução do número
Sardas – redução da cor
Queratoses actínicas – redução do número
Telangiectasia – não melhora
Reação cutânea
Dermatite – (1 a 10 semanas), xerose, descamação branda, irritação
Aumento da cor rosada, "brilho rosado"
Inflamação – (3+ meses) de suposta queratose actínica subclínica

PROCEDIMENTOS DE APLICAÇÃO DE RETINOIDE. A resposta aos retinoides pode ser dependente da dose; concentrações maiores em um estudo foram mais eficazes. Muitos pacientes experimentam uma "dermatite retinoide" com eritema e descamação. Para atingir a melhora clínica máxima da pele fotoenvelhecida, não é necessário prosseguir com o uso de retinoides a ponto de haver desenvolvimento de dermatite retinoide fugaz. Um esquema de 48 semanas 1 vez por dia de tratamento com o medicamento, seguido pelo tratamento 3 vezes por semana durante mais 24 semanas, mantém e, em alguns casos, até aumenta a melhora da pele fotoenvelhecida. O tratamento uma vez por semana com retinoides é menos eficaz na manutenção da melhora clínica alcançada pelo esquema de tratamento inicial com tretinoína em uma base diária. Alguma reversão dos efeitos benéficos do tratamento com tretinoína é observada após a descontinuação do tratamento durante 24 semanas, o que indica a necessidade de continuar o tratamento com tretinoína para manter a melhora clínica.

Comece com aplicação noturna. Inicie o tratamento com base em creme de tretinoína (0,025%), base emoliente de tretinoína (Renova® a 0,05% ou 0,02%), ou base em creme de tazaroteno (AVAGE® a 0,1%). Uma introdução gradual ao tratamento com aplicação em dias alternados é adequada para pacientes com pele sensível (geralmente do tipo I; Tabela 19-1), seguida por aplicações mais frequentes quando os pacientes se adaptam. Aplique cosméticos hidratantes ou loções lubrificantes caso ocorra ressecamento. A resposta máxima ocorre após 8 a 12 meses de tratamento; em seguida, a frequência de aplicação deve ser reduzida para 3 ou 4 vezes por semana para manter a melhora.

PROTEÇÃO SOLAR DURANTE O USO. Incentive o uso diário de filtros solares. O aumento da "fotossensibilidade" durante o uso de tretinoína não é uma resposta acelerada à queimadura solar. Não foi detectado nenhum aumento do risco de fotocarcinogênese em seres humanos.

USO DE TRETINOÍNA E GRAVIDEZ. Os dados sobre o uso clínico rotineiro de tretinoína tópica indicam que não há risco aumentado para mulheres grávidas. No entanto, a malformação espontânea do feto ocorre ocasionalmente em gestações "normais". Portanto, pode ser prudente adiar o tratamento com tretinoína para os pacientes que estão tentando engravidar ativamente, para evitar a responsabilidade indevida de defeitos congênitos que podem ocorrer por acaso.

REPOSIÇÃO DE ESTROGÊNIO. Reduções estatisticamente significativas do ressecamento e enrugamento da pele ocorrem com reposição de estrogênio.

Tabela 19-1 Tipos de Pele e Fatores de Proteção Solar Sugeridos

Tipo*	Característica†	Exemplos	FATORES DE PROTEÇÃO SOLAR SUGERIDOS	
			Rotina do dia	Atividade ao ar livre (à prova d'água)
I	Sempre queima com facilidade; nunca bronzeia	Origem celta ou irlandesa, frequentemente olhos azuis, ruivos, sardas	15	25-30
II	Queima com facilidade, bronzeia ligeiramente	Indivíduos de pele clara; frequentemente têm cabelos loiros; muito brancos	12-15	25-30
III	Algumas vezes queima, depois bronzeia gradual e moderadamente	Mediterrâneos e alguns hispânicos	8-10	15
IV	Queima minimamente, sempre bronzeia	Hispânicos mais escuros e asiáticos	6-8	15
V	Raramente queima, bronzeia profundamente	Originários do Oriente Médio, asiáticos, alguns negros	6-8	15
VI	Quase nunca queima, profundamente pigmentado	Alguns negros	6-8	15

Adaptado de: *Dermatol Clin* 24(1):9-17, 2006. *PMID: 16311163*
*Reflete cor de pele da nádega não exposta. Peles de tipos I a III são brancas; tipo IV é branca ou ligeiramente marrom; tipo V é marrom, e aqueles com pele tipo VI têm pele da nádega marrom escura ou negra.
†Baseado nos primeiros 30 a 45 minutos de exposição ao sol após o inverno ou sem exposição ao sol.

BRONZEADO E QUEIMADURA SOLAR

As alterações cutâneas induzidas pela luz dependem da intensidade e duração da exposição e de fatores genéticos.

BRONZEADO. Um bronzeado protege o corpo de fotolesão, mas a lesão induzida por UV deve ocorrer para produzir um bronzeado. Portanto, o bronzeamento intencional é imprudente. Exposições breves repetidas suficientes para induzir bronzeamento adicionam-se aos danos de longo prazo. Em geral, para um determinado indivíduo, quanto mais profundo o bronzeado, mais lesão à pele ocorre para se atingir o bronzeado.

O bronzeamento acompanha exposição solar moderada e intensa e ocorre em dois estágios. O primeiro estágio, o escurecimento pigmentar imediato (EPI), é causado principalmente pelos raios UVA. A pele torna-se amarronzada, enquanto exposta, mas clareia rapidamente após a exposição. O EPI é causado por uma alteração fotoquímica na melanina existente, não por um aumento da melanina. Um bronzeado duradouro exige a síntese de melanina nova; um bronzeado mais duradouro torna-se visível em um período de 72 horas.

CENTROS DE BRONZEAMENTO. As evidências mostram que bronzeamentos adquiridos em graus comparáveis de diferentes fontes UV são semelhantes na quantidade de fotoenvelhecimento e risco de câncer de pele que acompanham o bronzeado. Grandes quantidades de radiação são distribuídas em um curto período em centros comerciais de bronzeamento. Isso acelera o fotoenvelhecimento e aumenta o risco de câncer de pele.

QUEIMADURAS SOLARES. Quarenta e três por cento das crianças brancas nos Estados Unidos sofrem uma ou mais queimaduras solares durante o ano. A reação da queimadura solar ocorre em etapas. Com exposição suficiente, o eritema surge em alguns minutos (eritema imediato), desaparece, e então reaparece e persiste durante dias (eritema tardio). A permeabilidade vascular de diferentes graus resulta em edema e bolhas. Ocorre descamação em um período de uma semana. Corticosteroides sistêmicos e tópicos têm pouco ou nenhum efeito clinicamente importante sobre a reação de queimadura solar. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides sistêmicos e tópicos, quando usados em doses que atingem níveis séricos ideais para efeito anti-inflamatório, resultam apenas em redução precoce e suave de eritema induzido por UVB. A queimadura solar é melhor tratada com compressas úmidas frias. As preparações anestésicas tópicas que contêm lidocaína proporcionam algum alívio. A benzocaína, incorporada em algumas preparações para queimaduras, é um sensibilizador e deve ser evitada. A proteção com protetores solares pode, se usada corretamente, impedir queimaduras até mesmo em indivíduos de pele clara.

PROTEÇÃO SOLAR

O dano induzido por UV ao colágeno e fibras elásticas e alguns cânceres de pele podem ser muito reduzidos com *fator de proteção*

Quadro 19-6 **Proteção Contra Dano UV**

Use um protetor solar com FPS de pelo menos 15 a 30 diariamente.
Aplique o filtro solar 15 a 30 minutos antes de ir ao ar livre. Reaplique o protetor solar a cada 2 horas ou após a exposição à água.
Evite os horários de pico de luz solar (10 da manhã até 3 da tarde).
Vestir roupas escuras, largas e secas, com uma trama fechada, chapéu de aba larga, camisa de mangas compridas, calças.

solar (FPS; ver adiante) alto e outros métodos de redução da exposição ao sol (Quadro 19-6). A proteção solar pode possibilitar o reparo da pele danificada. Pode haver formação de colágeno e elastina novos, e as mudanças pré-cancerosas podem regredir.

A exposição ao sol "substancial" durante a vida ocorre com exposições incidentais breves, tais como exposições durante o trabalho ao ar livre, ao participar de atividades recreativas e ao andar na rua no horário de almoço; por isso, muitas pessoas necessitam de proteção diária.

Tabela 19-2 Ingredientes de Protetores Solares Aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos em 1997

Produto químico	Aprovado (%)
Absorvedores de UVA	
Oxibenzona	2-6
Sulisobenzona	5-10
Dioxibenzona	3
Metil antranilato	3.5-5
Avobenzona	2-3
Ácido tereftalilidenedicamforsulfônico	—
Di(etil-hexil)oxifenol metoxifenil triazeno	—
Absorvedores de UVB	
PABA	1-5
p-Amildimetil-PABA (padimato A)	1-3
2-*p*-Etoxietil-*p*-metoxicinamato	8-10
Digaloil trioleato	2-5
Etil-4-bis (hidroxipropil) aminobenzoato	1-5
2-etil-hexila 2 ciano-3, 3-difenilacrilato	7-10
2-etil-hexila-*p*-metoxicinamato	2-7.5
2-etil-hexila salicilato	3-5
Gliceril-PABA	2-3
Homomentil salicilato	4-25
Diidroxiacetona	0.25-3
Octildimetil-PABA (padimato O)	1.4-8
2-fenilbenzimidazol-5-ácido sulfônico	1.4
Salicilato de trietanolamina	5-12
Bloqueadores físicos	—
Petrolato vermelho	30-100
Dióxido de titânio	—
Estabilizadores de protetores solares	
Mexoril SX (Europa)	
Tinosorb (Europa)	
Helioplex	—

MÉTODOS DE PROTEÇÃO SOLAR. A proteção natural é fornecida pelo estrato córneo e a pigmentação da pele, a melanina. A capacidade natural para bronzear-se ou sofrer queimaduras solares varia muito de pessoa para pessoa. Foi elaborado um sistema de tipagem de pele reativa ao sol para classificar os indivíduos quanto à sua capacidade de bronzeamento e queimaduras. Estas categorias (Tabela 19-1) são guias úteis para a elaboração de programas para proteção solar.

As recomendações para minimizar a exposição ao sol estão listadas (Quadro 19-6). As queimaduras solares são particularmente prejudiciais, e deve-se dar grande ênfase à prevenção de queimaduras. Frequentemente, os pacientes relatam a ocorrência de sardas permanentes na parte superior da região dorsal após uma queimadura grave. As pessoas que tiram férias de inverno curtas no Sul dos Estados Unidos são particularmente aptas a queimarem-se. A exposição solar total durante toda a vida é maior na face, nuca, calvo, parte superior do tórax, antebraços, dorso das mãos e parte inferior exposta das pernas. Os efeitos da luz solar podem ser facilmente apreciados comparando as superfícies laterais (expostas ao sol) com as superfícies mediais (protegidas do sol) dos antebraços de indivíduos mais velhos.

VESTUÁRIO. A roupa é a melhor proteção. A firmeza da trama e o tipo de tecido determinam o potencial de fotoproteção. Tecidos elásticos ou frios são menos eficazes. As cores mais escuras proporcionam uma maior proteção do que as cores mais claras. Alguns fabricantes comercializam roupas especiais com classificações FPS, como Solumbra® (Sun Precautions, Everett, Wash., www.solumbra.com). Ver no Formulário a lista completa de fabricantes de roupas.

PROTEÇÃO DOS JOVENS. Durante os primeiros anos de vida, ocorre exposição ao sol significativa, quando as crianças passam horas brincando ao ar livre. Um estudo mostrou que o uso regular de protetor solar com FPS 15 durante os primeiros 18 anos de vida reduz a incidência durante a vida do carcinoma basocelular e espinocelular em 78%. Todas as crianças devem ser protegidas com filtro solar com FPS alto. Roupas de banho de peça única que cobrem o tórax, braços e pernas são ideais para crianças.

PROTETORES SOLARES. Protetores solares são agentes tópicos que protegem a pele da luz UV. As orientações para a sua aplicação estão listadas no Quadro 19-6. Os protetores solares não devem ser usados como um meio de ficar mais tempo ao sol; isto anula seus efeitos benéficos.

Protetores solares são agentes tópicos que absorvem, dispersam ou refletem a radiação ultravioleta (RUV) e a luz visível. Os agentes UVA absorvem a radiação na faixa espectral de 320 a 400 nm. Agentes UVB absorvem a radiação UVB na faixa de 290 a 320 nm.

O FDA publicou a monografia final para produtos farmacêuticos protetores solares para uso humano com isenção de prescrição. Isto estabelece condições para segurança, eficácia e rotulagem. As regulações reduzem o número permitido de ingredientes para protetores solares (Tabela 19-2). A monografia especifica um limite máximo de FPS 30; qualquer produto com um FPS maior que 30 pode ser rotulado apenas como FPS 30 *plus*.

Os espectros de absorção de alguns destes protetores solares são mostrados na Figura 19-11.



Figura 19-11 Espectros de absorção dos componentes do protetor solar.

PROTETORES SOLARES FÍSICOS. Os protetores solares físicos (chamados de protetores solares inorgânicos ou não químicos) são compostos de partículas que se dispersam e refletem a luz. Os agentes bloqueadores físicos, tais como óxido de zinco e dióxido de titânio, são compostos de partículas de um tamanho que se dispersam, refletem ou absorvem a radiação solar. Vinte por cento de óxido de zinco, ou 20% de dióxido de titânio, reduzem a transmitância na UVA e as faixas visíveis para um máximo de aproximadamente 20%. Preparações micronizadas mais recentes, que são suspensões, são mais esteticamente aceitáveis.

PROTETORES QUÍMICOS. Os protetores químicos absorvem radiação. Protetores solares químicos de amplo espectro mais recentes incluem uma combinação de produtos químicos que absorvem tanto as radiações UVB como as UVA.

PROTETORES SOLARES RESISTENTES À AGUA. A substantividade é a característica de um protetor solar que reflete o quão efetivamente o grau de proteção anunciado é mantido sob condições adversas, como a exposição repetida à água ou à transpiração. De acordo com o FDA, um protetor solar é declarado resistente à água se mantiver o seu FPS original depois de duas imersões de 20 minutos. Um protetor solar é muito resistente à água se mantiver a sua integridade protetora após quatro imersões de 20 minutos.

FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR. A eficácia dos protetores solares é expressa como o FPS. O FPS é definido como a razão entre a menor quantidade de energia UVB (dose eritematosa mínima) necessária para produzir uma reação de eritema mínimo através de um filme protetor solar e a quantidade de energia necessária para produzir o mesmo eritema sem qualquer aplicação de protetor solar. Para um indivíduo que usa um filtro solar com FPS 15, é necessário tempo de exposição 15 vezes maior que o normal para o desenvolvimento do eritema. O FPS para produtos comercialmente disponíveis deriva de testes com a aplicação de uma quantidade uniforme de protetor solar que é mais espessa do que a maioria das pessoas usa rotineiramente. Uma quantidade substancial de protetor solar deve ser aplicada para obter uma avaliação total do FPS.

ESCOLHA DA POTÊNCIA DO PROTETOR SOLAR. Um protetor solar com um FPS de 15 ou superior é recomendado na maioria das condições. A proteção solar não aumenta proporcionalmente com o FPS designado. Na faixa mais alta de FPS, as diferenças tornam-se menos significativas. Um FPS de 15 indica 93% de proteção; um FPS de 34 indica 97% de proteção. Protetores solares mais recentes contêm Mexoryl ou Helioplex. Avobenzona é um dos melhores absorvedores UVA, enquanto a oxibenzona é um absorvedor de UVB muito bom, com alguma absorvência de UVA. Juntamente com a tecnologia de estabilização do Helioplex ou Mexoryl SX, esses dois ingredientes de proteção solar complementam-se para cobertura alta, de amplo espectro e fotoestável.

FREQUÊNCIA DE USO. A maior parte da exposição ao sol durante a vida ocorre durante várias exposições breves que não se destinam a produzir bronzeamento; portanto, a proteção solar diária deve ser incentivada. Pessoas que se queimam com o sol com facilidade ou aquelas que têm pele clara ou distúrbios de sensibilidade ao sol devem usar um protetor solar com FPS alto todos os dias, durante todo o ano, especialmente se moram em latitudes mais equatoriais. Os protetores solares devem ser aplicados uma vez pela manhã e reaplicados a cada 2 horas ou após natação e exercícios pesados. Incentive as pessoas a ter proteção solar disponível no banheiro e a tornar a aplicação da manhã uma parte de seu ritual diário. O protetor solar pode falhar na prevenção da queimadura solar se for lavado durante a natação ou se não for aplicado em toda a pele exposta. A proteção contra as queimaduras solares conferida pela reaplicação do protetor solar em relação a uma única aplicação é significativa. Comparado com a primeira aplicação, a segunda aplicação de protetor solar confere 3,1 vezes mais proteção contra eritema mínimo induzido por RUV. O efeito combinado de duas aplicações de protetor solar confere proteção 2,5 vezes melhor contra raios ultravioletas do que uma única aplicação de protetor solar.

FILTROS DE VIDRO. O vidro filtra UVB, mas transmite UVA. Revestimentos protetores aplicados no vidro podem bloquear a radiação UVA. A película para janelas Llumar (www.llumar.com) é um filme microfino que é instalado em superfícies de vidro em casa e no carro para fornecer proteção solar. Ele bloqueia 99% dos raios UV. Os filtros de vidro são indicados para pacientes com vários cânceres de pele, pacientes transplantados com câncer de pele e pacientes com dermatoses fotossensíveis.

REAÇÕES ADVERSAS A PROTETORES SOLARES. Reações alérgicas ocorrem com maior frequência a conservantes ou fragrâncias do que aos ingredientes ativos. A irritação a cremes é muito mais comum do que a alergia a um componente. Pode-se sentir ardor ou "fisgadas" na área dos olhos. Os ingredientes ativos do protetor solar podem causar reações alérgicas por fotocontato. A maioria dos pacientes que desenvolve dermatite de contato a protetores solares é de pacientes com fotodermatites.

NÍVEIS DE VITAMINA D. A proteção solar é importante para prevenir doenças malignas da pele. A vitamina D é formada na pele pela ação do sol. A deficiência de vitamina D pode induzir vários tipos de câncer, doenças ósseas, doenças autoimunes, hipertensão arterial e doença cardiovascular. A proteção solar rigo-

rosa pode causar deficiência de vitamina D. O *status* de vitamina D pode ser medido. Recomendações equilibradas sobre a proteção solar têm de garantir o *status* de vitamina D adequado. Vinte minutos de exposição por dia para uma área do tamanho do tórax podem ser razoáveis até que sejam estabelecidas diretrizes.

LOÇÕES BRONZEADORAS SEM SOL OU PARA AUTOBRONZEAMENTO. As loções sem sol ou autobronzeadores contêm diidroxiacetona (DHA), que escurece a pele através de coloração. As preparações são atóxicas. O local de ação de DHA é o estrato córneo. A coloração da pele ocorre quando DHA se combina com grupos amino livres nas proteínas da pele (queratina) no estrato córneo formando produtos marrons chamados melanoidinas. Pouca a nenhuma proteção solar é fornecida pelo seu uso. Alguns produtos são formulados com filtros solares-padrão.

As preparações mais recentes são cosmeticamente aceitáveis, em oposição à cor laranja que era produzida por formulações mais antigas.

ERUPÇÃO POLIMORFA À LUZ

A erupção polimorfa à luz (EPL) é a doença cutânea induzida pela luz mais comum observada pelo médico. É uma doença de longa duração e melhora lenta; o risco para lúpus eritematoso não é aumentado. Não só o quadro clínico varia, mas também os sintomas podem variar ao longo dos anos. Existem vários subtipos morfológicos, mas os pacientes isoladamente tendem a desenvolver o mesmo tipo a cada ano. As lesões geralmente curam-se sem formação de cicatriz. A erupção aparece primeiro em áreas limitadas, mas torna-se mais extensa durante os verões seguintes. A maioria das pessoas com EPL apresenta exacerbações a cada verão, durante muitos anos; alguns têm remissões temporárias. A doença pode começar em qualquer idade. A quantidade de exposição à luz necessária para provocar uma erupção varia consideravelmente de um paciente para outro. Os pacientes podem tolerar um tempo de exposição mínimo, como 30 minutos, após o qual a erupção aparece. A sensibilidade à luz diminui com a exposição solar repetida; este fenômeno é conhecido como tolerância. A erupção pode deixar de aparecer depois de dias ou semanas de exposição solar repetida. Aqueles expostos à luz solar durante todo o ano raramente adquirem EPL. A maioria dos pacientes tem sintomas 2 horas após a exposição. Em um estudo de acompanhamento de 7 anos, 57% dos pacientes relataram uma redução da sensibilidade ao sol, incluindo 11% em quem a EPL desapareceu totalmente; nenhum dos pacientes desenvolveu lúpus eritematoso sistêmico. *PMID: 6610391*

EPL HEREDITÁRIA (PRURIGO ACTÍNICO). A EPL hereditária ocorre no Inuit da América do Norte e em indígenas americanos das Américas do Norte, Central e do Sul. Sua transmissão parece ser autossômica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável. Em latitudes do Norte da América do Norte, a erupção surge em áreas do corpo expostas ao sol, já em março, e persiste até outubro. O rosto é a área mais comumente envolvida. A maioria dos pacientes é sensível à luz UVA. Quando a EPL começa em pacientes mais jovens (até 20 anos de idade) está associada a queilite e erupções mais agudas que são mais propensas a melhorar ao longo de 5 anos. Aqueles que desenvolvem prurigo actínico quando adultos (21 anos de idade e mais velhos) tendem a ter uma dermatose mais suave e mais persistente.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. As mulheres são mais acometidas que os homens. A idade média de início é 34 anos (5 a 82 anos). Para os homens a idade média é de 46 anos e para mulheres, 28 anos. Os sintomas iniciais mais comuns são queimação, prurido e eritema. A erupção em geral dura 2 ou 3 dias, mas em alguns casos não desaparece até o final do verão. Muitos pacientes apresentam mal-estar, calafrios, cefaleia e náuseas que começam aproximadamente 4 horas após a exposição, mas duram apenas 1 ou 2 horas. As áreas mais comumente envolvidas são o V do tórax (área exposta por camisas de gola aberta), o dorso das mãos, extensão dos antebraços e parte inferior das pernas das mulheres. Os relatos variam quanto ao comprimento de onda da luz responsável pela indução das lesões. O comprimento de onda necessário para desencadear a erupção varia de acordo com o paciente. Muitos reagem ao UVB, outros ao UVA, alguns a ambos.

SUBTIPOS CLÍNICOS. Há uma série de tipos clínicos de EPL.

Tipo papuloso. O tipo papuloso é a forma mais comum (Fig. 19-12). Pequenas pápulas são disseminadas ou densamente agregadas em um eritema irregular. Uma variante papulosa localizada foi descrita.

Tipo em placa. O tipo em placa é o segundo padrão mais comum. As placas podem ser superficiais ou urticarianas. Elas podem coalescer formando placas maiores e, às vezes, são eczematosas (Figs. 19-13 e 19-14).

Tipo papulovesicular. O tipo papulovesicular é menos comum. Ocorre principalmente nos braços, membros inferiores e área V do tórax e geralmente começa com placas urticariformes das quais surgem grupos de vesículas (Fig. 19-15). O prurido é comum e geralmente moderado ou intenso. Esta forma ocorre quase exclusivamente em mulheres.

Tipo eczematoso. Ocorrem eritema, pápulas, escamas e, algumas vezes, vesículas. Lesões eczematosas ocorrem quase exclusivamente em homens.

Tipo eritema multiforme. As lesões do tipo eritema multiforme e a distribuição são semelhantes às do eritema multiforme clássico, com lesões mais frequentes no dorso das mãos e face de extensão dos antebraços.

Tipo hemorrágico. O tipo hemorrágico pode surgir primeiro como pápulas hemorrágicas ou púrpura. Esta forma é rara.

Diagnóstico diferencial. A forma papulosa assemelha-se a dermatite atópica. A EPL é menos pruriginosa e ocorre em uma distribuição exposta ao sol, não nas áreas com pregas, como ocorre com a dermatite atópica.

As lesões semelhantes a placas eritematosas do lúpus sistêmico e discoide e histologia podem ser idênticas às das EPL. Os padrões

de imunofluorescência direta e indireta típicas de lúpus eritematoso esclarecem o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO. As características histológicas não são diagnósticas. A imunofluorescência é negativa. O fotoexame não é essencial, mas, quando realizado, deve incluir tanto o teste de UVB quanto de UVA.

TRATAMENTO

Os esteroides tópicos, agentes antimaláricos e betacaroteno frequentemente são decepcionantes. A terapia profilática com protetor solar é parcialmente eficaz. Em caso de queixas menores, os pacientes podem se tornar livres da doença usando protetores solares e aumentando gradualmente a exposição ao sol na primavera. A fototerapia e fotoquimioterapia são mais eficazes.

ERUPÇÃO POLIMORFA À LUZ



Figura 19-12 Tipo papuloso.



Figura 19-13 Tipo em placa.



Figura 19-14 Tipo em placa.



Figura 19-15 Tipo papulovesicular.

ESTEROIDES TÓPICOS E ORAIS. Cursos curtos, intermitentes de 3 a 14 dias de grupos de I a V esteroides tópicos são eficazes. Os esteroides tópicos dos grupos II a V reduzem o prurido e aceleram a resolução. Ciclos curtos de esteroides orais são úteis para erupções disseminadas muito pruriginosas ou para pacientes que exacerbam durante tratamento de fototerapia ou fotoquimioterapia.

PROTEÇÃO. A exposição ao sol durante os horários de máxima intensidade (entre 10 da manhã e 2 da tarde) deve ser evitada. Os filtros solares com fatores de máxima proteção solar devem ser usados. Os pacientes mais sensíveis são aconselhados sobre filtros para as janelas do carro (protetor UV Llumar, www.llumar.com) e iluminação fluorescente em casa.

DESSENSIBILIZAÇÃO COM FOTOTERAPIA. A sensibilidade da pele humana à radiação UV diminui após exposição à radiação UV. A adaptação ocorre através da exposição dos pacientes a doses pequenas e controladas de luz. Doses pequenas o suficiente para não causar qualquer reação anormal, mas grandes o suficiente para aumentar a tolerância da pele à luz são usadas. Uma série regular de tais exposições, com pequenos aumentos no tempo de exposição, pode resultar em uma tolerância considerável. Aumentos de 10% por exposição são administrados desde que não haja reações adversas. Este é o chamado fenômeno de tolerância. Esta prática é segura; portanto, a exposição controlada à luz solar ou a fontes artificiais de luz UV deve ser o primeiro tipo de tratamento. Os pacientes tratados com UVB ou UVB de banda estreita no consultório do dermatologista recebem cinco exposições por semana durante 3 semanas na primavera, com doses de exposição com aumento gradual. A tolerância também pode ser realizada seja com UVA (340 a 400 nm) ou UVA e UVB (300 a 400 nm) (10 exposições à luz UV). As "camas de bronzeamento artificial" não são recomendadas porque apresentam maior risco de provocar EPL. UVB profilático pode às vezes provocar erupção, sobretudo em indivíduos gravemente acometidos, necessitando de tratamento corticosteroide sistêmico.

PSORALENO + UVA (PUVA). O tratamento pode ser adquirido no consultório do dermatologista usando a luz artificial UVA e 8 metoxipsoraleno (PUVA). A remissão pode ser obtida para a maioria dos pacientes por meio de tratamento 2 ou 3 vezes por semana de 4 a 12 semanas no início da primavera. (Ver mais detalhes na seção sobre o tratamento da psoríase.) A terapia PUVA protege temporariamente, e exposições solares repetidas são necessárias para manter a proteção. Alguns pacientes permanecem protegidos por 2 a 3 meses, mesmo após a pigmentação desaparecer. Os esteroides tópicos devem ser aplicados se a doença for ativada pelo tratamento. A proteção máxima é atingida 3 semanas após 1 semana de "curso" de tratamento, e um único curso oferece um mínimo de 6 semanas de proteção. O "curso" pode ser repetido a cada mês durante os meses de primavera e verão, se necessário. Óculos de proteção, como NoIR®, devem ser usados durante o restante do dia após tomar psoralenos.

FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS. Os fármacos antimaláricos podem ser eficazes e devem ser considerados para pacientes que não são protegidos por protetores solares e não respondem à fototerapia UVB ou PUVA. Os antimaláricos devem ser utilizados apenas durante os meses de verão; portanto, a dose total necessária é pequena. Um ensaio de 3 meses (400 mg/dia de hidroxicloroquina no primeiro mês e 200 mg/dia depois disso) tem sido eficaz na redução da erupção cutânea e irritação. Embora o risco de danos aos olhos seja leve, os exames oftalmológicos devem ser obtidos periodicamente para monitorar a toxicidade antimalária.

OUTROS TRATAMENTOS. O betacaroteno é pouco eficaz para o tratamento profilático de EPL, mas a pele fica amarelo-alaranjada. Apenas 30% dos pacientes responderam satisfatoriamente a uma dose de 3 mg/kg de peso corporal que foi administrada durante o verão.

A ciclosporina ou azatioprina podem ser usadas para raros casos graves incapacitantes.

HIDROA ESTIVAL E HIDROA VACINIFORME

Hidroa estival (prurigo de verão de Hutchinson) e hidroa vaciniforme são erupções raras, mas distintivas, induzidas pela luz. Elas podem representar um tipo de EPL peculiar às crianças. O início é anterior à puberdade (idade média de início é cerca de 6 anos), e os homens são mais frequentemente acometidos que as mulheres. Ela começa com eritema moderado e prurido em 1 a 2 horas de exposição ao sol. As lesões de hidroa estival consistem em pápulas exsudativas e formação de crostas. A erupção simétrica fotodistribuída é mais proeminente na face, orelhas e dorso das mãos (Fig. 19-16). O envolvimento das áreas não expostas ao sol, principalmente as nádegas, não é incomum. A erupção desaparece, mas pode persistir durante os meses de inverno. Há evidências de transmissão genética. Em muitos casos, a luz UVB reproduz as lesões.

A hidroa vaciniforme (HV) (Figs. 19-17 e 19-18) é semelhante à hidroa estival, exceto que as vesículas tensas, umbilicadas, semelhantes à varíola aparecem na face, orelhas, tórax e dorso das mãos; depois de romperem-se e formar uma crosta, podem curar com formação de cicatriz.

A terapia com UVB de banda larga pode ser eficaz para hidroa vaciniforme. A luz UVA pode reproduzir a erupção. Ambas as doenças geralmente desaparecem após a puberdade. Evitar o sol e usar protetores solares, esteroides tópicos do grupo V e compressas úmidas e antimaláricos podem controlar estas doenças. PMID 16702410

HIDROA ESTIVAL E HIDROA VACINIFORME



Figura 19-16 Hidroa estival. Pápulas aparecem na pele exposta ao sol e podem evoluir para exsudação e formação de crostas.



Figura 19-17 Hidroa vaciniforme. Pápulas e pústulas aparecem nas áreas expostas da face e orelhas. As lesões tornam-se umbilicadas e algumas vezes necrosadas. Elas podem cicatrizar com cicatrizes deprimidas hipopigmentadas. A terapia com UVB de banda larga pode ser eficaz para hidroa vaciniforme. A luz UVA pode reproduzir a erupção. Ambas as doenças em geral desaparecem após a puberdade. Evitar o sol; o uso de protetores solares, esteroides tópicos do grupo V e compressas úmidas e antimaláricos podem controlar essas doenças. *1670249.*



Figura 19-18 Hidroa vaciniforme. Esta doença começa na infância com o aparecimento de pápulas que evoluem para vesículas na pele exposta ao sol das bochechas. As lesões umbilicadas tornam-se necrosadas e cicatrizam com cicatrizes deprimidas hipopigmentadas (vaciniforme ou varioliforme).

PORFIRIAS

As porfirias são um grupo de doenças causadas por defeitos enzimáticos congênitos na via biossintética do heme (Tabela 19-3). Cada tipo de porfiria está associado a um defeito enzimático específico que resulta em um excesso de porfirina específica (Tabelas 19-4 e 19-5). As porfirias são classificadas em dois grupos, eritropoiético e hepático, com base no local principal do defeito enzimático específico. Elas são diferenciadas pela medição dos níveis de precursores do heme na urina, fezes, eritrócitos e plasma. A maioria das formas é herdada como autossômica dominante mendeliana (Fig. 19-19).

Ocorrem dois tipos principais de manifestação clínica: ataques fatais de porfiria aguda e fotossensibilização da pele. Ataques de porfirias agudas (porfiria aguda intermitente, porfiria variegada e

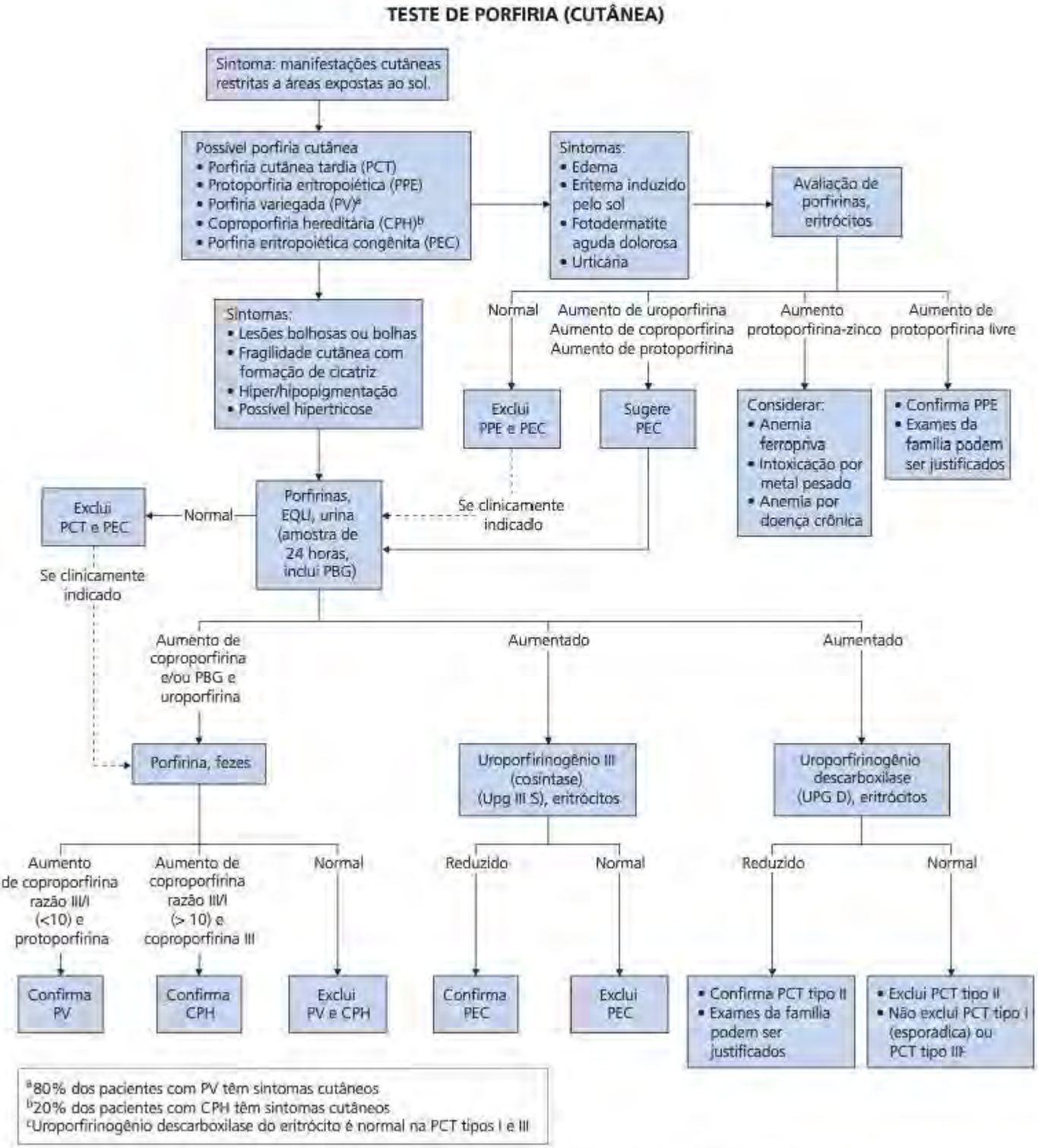


Figura 19-19 Avaliação laboratorial de porfiria. (Cortesia de Mayo Clinic Laboratories.)

Tabela 19-3 Porfirias: Defeitos Enzimáticos e Hereditariedade

Condição	Modo de herança	Defeito enzimático	Local proeminente de expressão metabólica
Porfiria por deficiência de ácido aminolevulínico desidratase	Autossômico recessivo	Ácido aminolevulínico desidratase	Fígado e, possivelmente, células eritroides
Porfiria intermitente aguda (PIA)	Autossômico dominante	Porfobilinogênio deaminase	Fígado e, possivelmente, células eritroides
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	Autossômico recessivo	Uroporfirinogênio III cosintase	Células eritroides
Porfiria cutânea tardia (PCT)	Autossômico dominante	Uroporfirinogênio descarboxilase	Fígado e, possivelmente, células eritroides
Coproporfiria hereditária (CPH)	Autossômico dominante	Coproporfirinogênio oxidase	Fígado e, possivelmente, células eritroides
Porfiria variegada (PV)	Autossômico dominante	Protoporfirinogênio oxidase	Fígado e, possivelmente, células eritroides
Porfiria eritropoiética (PEP)	Autossômico dominante	Ferroquelatase	Células eritroides e, provavelmente, hepatócitos
Porfiria adquirida	Não hereditário	Variável e frequentemente múltiplo	Fígado e células eritroides

De *Mayo Clinic Test Catalog,* 2008. www.mayomedicallaboratories.com

Tabela 19-4 Testes para Estabelecer Diagnósticos de Porfirias e para Estabelecer o Tipo Específico

Suspeita de Porfiria	Exames recomendados
Porfiria intermitente aguda (PIA)	Durante episódios agudos, análise de urina Pbg, porfirinas na urina e δ-ALA. Pbg eritrocitário deaminase (uroporfirinogênio I sintase) e δ-ALA desidratase eritrocitária podem ser particularmente úteis em estudos de familiares.
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	Porfirinas da urina, porfirinas eritrocitárias com fracionamento, porfirinas fecais e uroporfirinogênio III cosintase em eritrócitos.
Porfiria cutânea tardia (PCT)	Porfirinas urinárias, fecais e plasmáticas; uroporfirinogênio descarboxilase em eritrócitos.
Coproporfiria (CP)	Porfirinas fecais; Pbg urinário, δ-ALA e porfirinas; Pgb deaminase eritrocitário e δ-ALA desidratase podem ser necessários para diferenciar de PIA.
Porfiria variegada (PV)	Porfirinas fecais; Pbg urinário, δ-ALA e porfirinas; Pbg deaminase eritrocitário e δ-ALA desidratase podem ser necessários para diferenciar de PIA.
Porfiria eritropoiética	Porfirinas eritrocitárias;* Pbg urinário, δ-ALA e porfirinas; porfirinas fecais; δ-ALA desidratase, Pbg deaminase e/ou uroporfirinogênio descarboxilase em eritrócitos podem ser necessários.

δ-ALA, ácido delta-aminolevulínico; *Pbg,* porfobilinogênio.

De *Mayo Clinic Test Catalog,* 2008. www.mayomedicallaboratones.com

*Em alguns casos, a quantificação de protoporfirina de zinco eritrocitária deve ser incluída para distinguir a porfiria adquirida da protoporfiria.

Tabela 19-5 As Porfirias: Características Clínicas

Tipo	Prevalência entre pessoas porfíricas	Dermopatia	Neuropatia	Outros indicadores
Porfiria intermitente aguda (PIA) Deficiência de Pbg deaminase eritrocitário	Entre as mais prevalentes	Nenhuma	Branda a grave	Febre intermitente, hipertensão
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	Muito rara	Muito grave, mutilante; evidências no lactente	Possivelmente	Fraldas coradas de urina rosa, vermelha ou violeta
Porfiria cutânea tardia (PCT)	Entre as mais prevalentes	Branda a grave	Não comumente	Siderose
Coproporfiria (CP)	Entre as mais prevalentes	20%-30% de casos; branda a grave	Branda a grave	Febre intermitente; hipertensão
Porfiria variegada (PV)	Entre as mais prevalentes	Presente em 75%-80% de todos os casos	Branda a grave	Febre intermitente; hipertensão
Protoporfiria (PP)	Muito rara	Branda a grave	Não comumente	Testes anormais de função hepática; cálculos vesicais
Porfiria adquirida	Entre as mais prevalentes	Em alguns casos, não em outros	Geralmente	Variável; febre intermitente; hipertensão

De *Mayo Clinic Test Catalog,* 2009. www.mayomedicallaboratories.com

coproporfiria hereditária) são importantes porque eles podem ser fatais. As porfirias não agudas (porfiria cutânea tardia e porfiria eritropoiética) apresentam-se como fotossensibilização da pele.

As lesões de pele na porfiria cutânea tardia (a porfiria cutânea mais comum), porfiria variegada, coproporfiria hereditária e porfiria eritropoiética congênita são semelhantes: a fragilidade mecânica, bolhas subepidérmicas, hipertricose e pigmentação. A protoporfiria eritropoiética (PPE) é caracterizada por fotossensibilidade aguda sem essas lesões.

Todos os tipos apresentam metabólitos de porfirinas em excesso no sangue, urina ou fezes e em vários tecidos como a pele e fígado. As porfirinas são pigmentos vermelho-acastanhados. Alguns metabólitos porfirínicos (porfirinogênios) acumulam na pele e são auto-oxidados tornando-se porfirinas. As porfirinas absorvem a luz UVA na faixa de 400 a 410 nm (banda Soret). Estas porfirinas excitadas geram peróxidos que causam as bolhas observadas na porfiria cutânea tardia e porfiria variegada.

As porfirias são potencialmente letais. Manifestam-se principalmente com sinais e sintomas neurológicos e cutâneos. A porfiria eritropoiética congênita (PEC) apresenta-se no lactente. As outras porfirias tornam-se sintomáticas em adultos.

Porfiria cutânea tardia

A porfiria cutânea tardia (PCT) é o tipo mais comum de porfiria. A PCT resulta de uma deficiência da atividade hepática de uroporfirinogênio descarboxilase. Existem as duas formas, a adquirida e a familiar, e elas são comumente associadas, em adultos, a doença hepática e sobrecarga hepática de ferro. A forma adquirida ("esporádica") mais frequentemente é precipitada pelo álcool. Estrogênios, contraceptivos orais, determinados poluentes ambientais e sobrecarga de ferro podem precipitar PCT (Tabela 19-6). Existe também uma forma hereditária dominante. A maioria das pessoas que consomem álcool ou tomam estrogênios não desenvolve porfiria; por isso, é provável que fatores genéticos sejam importantes na patogênese dos casos não familiares. Esta predisposição genética pode explicar porque alguns pacientes em hemodiálise crônica desenvolvem PCT. Alguns desses pacientes com insuficiência renal crônica têm concentrações de uroporfirina altamente aumentadas. A fotossensibilidade resulta da ativação de porfirinas na pele por luz UV de comprimento de onda longa e geração de espécies reativas de oxigênio.

HEPATITE C E PCT. Há uma forte associação entre a infecção pelo vírus da hepatite C (HVC) e PCT. A PCT também foi associada a mutações no gene da hemocromatose (*HFE*) que estão associadas a hemocromatose hereditária ligada ao HLA. A prevalência de infecção pelo HVC (56%) e mutações no gene *HFE* (73%) são elevadas entre os pacientes norte-americanos com PCT. Dos 39 pacientes com PCT, 32 eram homens, e todos eles usaram álcool. Em contrapartida, 22 dos 31 pacientes com PCT sem infecção pelo HVC eram mulheres, e 12 delas haviam tomado estrogênios. O grupo positivo para HVC era mais propenso a ter usado drogas ilícitas intravenosas e ter tido vários (mais de quatro) parceiros sexuais. Todos os doentes com PCT devem ser testados para infecção por HVC e para mutações do gene HFE. Embora a infecção pelo HVC seja um gatilho para PCT, PCT pré-clínica é rara na infecção crônica por HVC nos Estados Unidos. *PMID: 9620340*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. As características clínicas em ordem de frequência são bolhas em áreas expostas ao sol (Figs. 19-20 e 19-21), aumento da fragilidade da pele, hipertricose facial, hiperpigmentação, alterações cutâneas esclerodermia *like*, calcificação distrófica com ulceração e esclerose localizada do couro cabeludo (alopecia porfirínica). As *milias* ocorrem em locais onde previamente havia bolhas na mão. A forma clássica de epidermólise bolhosa adquirida tem características semelhantes (Cap. 16).

DIAGNÓSTICO. A urina do paciente pode ter uma coloração castanho-avermelhada ("urina de vinho do Porto") com níveis elevados de pigmentos de porfirina e pode apresentar uma fluorescência rosa brilhante sob lâmpada de Wood (a lâmpada de Wood é uma luz azul, com um pico de emissão de 360 nm). A PCT pode ser confundida com outras formas de porfiria e outras doenças bolhosas. Devem-se solicitar exames de porfirinas fecais, do plasma, urinárias e de eritrócitos, especialmente se outras formas de porfiria estiverem no diagnóstico diferencial. O diagnóstico é

Tabela 19-6 Prevalência de Fatores de Suscetibilidade Estabelecidos e Suspeitos na PCT*

Fatores de suscetibilidade	Prevalência
Hereditários	
Mutações de uroporfirinogênio descarboxilase (UROD)	19% (baseado em atividade UROD eritrocitária)
Mutações do gene da hemocromatose (mutações *HFE*)	65% (9% CYP282Y/CYP282Y)
Polimorfismo CYP1A2	72%
Exposições	
Álcool	38%-79%
Tabagismo	86%
Estrogênios	55%-73% de mulheres
Infecções	
Hepatite C (homens)	29%-74% (todos no grupo não hereditário)
HIV	15%
Metabólico e nutricional	
Excesso de ferro	>95% (ferro corável em hepatócitos)
Diabetes	17%
Deficiência de ácido ascórbico	62%

De *Hepatology* 45(1):6-8, 2007; e *Acta Dermatol Venereol* 85(4):337-344, 2005. *PMID: 17187403; PMID: 16191856*
*Vários fatores foram avaliados nos mesmos pacientes.

PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA



Figura 19-20 Há aumento dos pelos faciais ao redor dos olhos. A exposição crônica ao sol resultou em formação de bolhas, erosões e cicatrizes atróficas no dorso das mãos.



Figura 19-21 A pele frágil exposta ao sol desenvolve erosões e bolhas após traumatismo mecânico. Isto é comumente observado nas faces dorsais das mãos e antebraços. A cura resulta em cicatrizes, milia e placas atróficas hiperpigmentadas e hipopigmentadas.

confirmado demonstrando um nível elevado de uroporfirina na urina. Uma coleção de 24 horas de urina contém quantidades diferentes de porfirinas em índices que podem ser diagnósticos. A proporção relatada como uroporfirina domina o exame de urina na PCT, em geral presente em uma proporção de 4:1 ou mais em comparação com a proporção de coproporfirina. Os ensaios quantitativos das várias porfirinas devem ser realizados para obter um diagnóstico confiável. As amostras de biopsia para imunofluorescência direta são obtidas da borda das lesões.

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA. A PCT pode ser observada em pacientes com mutações do gene *HFE*. A análise do gene *HFE* deve ser realizada em pacientes que apresentam PCT. A análise da reação em cadeia da polimerase de sangue periférico para detecção de mutações do gene da hemocromatose (*HFE*) está disponível para uso clínico.

TRATAMENTO

A base do tratamento de PCT consiste em três elementos: evitar fatores desencadeantes (álcool, estrogênios), depleção de ferro (flebotomia) e eliminação de porfirinas (terapia com dose baixa de cloroquina). É importante identificar todos os riscos ou fatores etiológicos que contribuem para o desenvolvimento de PCT.

FLEBOTOMIA. A sobrecarga de ferro é um dos fatores que desencadeiam a doença; a remoção de ferro por flebotomia é o tratamento de escolha. Ela reduz os estoques de ferro hepático e produz remissões com duração de vários anos. Uma unidade de sangue deve ser removida a cada 2 a 4 semanas até que o nível de hemoglobina caia para 10 mg/dl ou até que o nível sérico de ferro caia para 50 mg/dl. O número médio de unidades necessárias para a remissão varia entre 8 e 14. A mensuração do nível de uroporfirina plasmática é uma maneira eficaz de monitorar o progresso dos pacientes com PCT. O tratamento deve continuar até que os níveis plasmáticos de uroporfirina caiam para menos de 10 mmol/l. Os níveis plasmáticos de ferritina também podem ser usados como um guia para o tratamento por meio do corte da veia. A flebotomia pode ser concluída quando os estoques de ferro, como refletido pela concentração de ferritina no plasma, tiverem caído para níveis baixos normais.

CLOROQUINA. A cloroquina em doses muito baixas também pode ser usada. A cloroquina provoca a liberação de uroporfirina ligada ao tecido e depois é rapidamente eliminada pelo plasma e excretada pela urina. Uma liberação muito rápida de porfirinas poderia afetar gravemente a função hepática. A resposta clínica e bioquímica completa ocorreu com o uso de 125-250 mg de cloroquina 2 vezes por semana, durante 8 a 18 meses. A remissão na maioria dos pacientes tem sido de mais de 4 anos.

O tratamento combinado com flebotomia repetida e cloroquina resulta em remissão em uma média de 3,5 meses. O tempo necessário para a remissão com cloroquina isolada é de 10,2 meses; o tempo para remissão com flebotomia isolada é de 12,5 meses.

A eliminação completa de álcool e exposição a outras hepatotoxinas resultaram em depuração clínica completa de bolhas e fragilidade da pele em 2 meses a 2 anos.

Devem-se usar protetores solares que bloqueiam a luz UVA. Os bloqueadores solares físicos que contêm dióxido de titânio são moderadamente eficazes. Uma ingestão nutricional adequada de ácido ascórbico pode ser benéfica.

Em pacientes com PCT crônica associada a hemodiálise, a cloroquina é ineficaz. Eritropoietina, desferrioxamina e flebotomia de pequeno volume foram empregadas para o controle da doença.

Pseudoporfiria

A pseudoporfiria é um distúrbio de fotossensibilidade bolhosa induzido por terapia. É uma condição que imita PCT em quase todos os aspectos, exceto que os níveis de porfirina no plasma, urina e fezes que são normais. Ela tem sido atribuída a fármacos, irradiação UVA (camas de bronzeamento), exposição excessiva ao sol e insuficiência renal crônica/diálise.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Há aumento da fragilidade da pele, formação fácil de hematomas e bolhas provocadas pela luz no dorso das mãos, seguida pela cicatrização com formação de cicatrizes e *milia* (Fig. 19-22). O aparecimento de bolhas pode ocorrer 1 semana depois de o fármaco ter sido iniciado ou pode não ocorrer durante meses. Uma pista importante para o diagnóstico é que alguns pacientes com pseudoporfiria têm hipertricose, hiperpigmentação ou alterações cutâneas esclerodérmicas *like* encontradas na PCT.

FÁRMACOS. O naproxeno, um derivado de ácido propiônico, é o fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) mais frequentemente ligado à pseudoporfiria. A maioria dos casos de pseudoporfiria induzida por naproxeno ocorre em crianças. Foi relatada pseudoporfiria em até 12% dos pacientes com artrite reumatoide juvenil, que foram tratados com naproxeno. A pseudoporfiria induzida por naproxeno em adultos ocorre principalmente em mulheres. Os pacientes que necessitam de AINE e desenvolvem pseudoporfiria devem ser transferidos para os agentes que são menos fotossensibilizantes, como diclofenaco, indometacina e sulíndaco. Outros fármacos, como tetraciclinas, furosemida, ácido nalidíxico, dapsona, oxaprozina, voriconazol e nabumetona, estão implicados.

CAMAS DE BRONZEAMENTO. A maioria dos pacientes são mulheres jovens com pele clara. Vesículas e bolhas ocorrem no dorso das mãos, mas outras áreas podem ser envolvidas. Ocorrem fragilidade da pele, cicatrizes e *milia*. Alguns pacientes estavam tomando medicamentos (AINE, furosemida, tetraciclina, contraceptivos orais).

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA/DIÁLISE. A pseudoporfiria foi relatada em pacientes submetidos a hemodiálise ou diálise peritoneal e, em casos de insuficiência renal crônica, sem diálise de acompanhamento. A pseudoporfiria relacionada a hemodiálise foi tratada com sucesso com *N*-acetilcisteína.

ACHADOS LABORATORIAIS. Os achados histológicos (bolhas subepidérmicas sem inflamação, espessamento das paredes capilares dérmicas com deposição de material positivo para ácido periódico/Schiff) e imunofluorescentes (depósitos granulares de IgG e C3 na junção dermoepidérmica e nos vasos da derme superior) são idênticos aqueles encontrados na PCT. Os níveis de

porfirina na urina, no plasma, urina e nas fezes são normais. Devido a dificuldades de interpretação do exame de urina no caso de diálise, os níveis plasmáticos de porfirinas e porfirinas fecais também devem ser analisados na avaliação de pacientes com insuficiência renal crônica que têm dermatoses bolhosas.

TRATAMENTO. Suspender o fármaco é curativo na maioria dos casos, mas a remissão pode não ocorrer após meses.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA (PIA), COPROPORFIRIA (CP) E PORFIRIA VARIEGADA (PV). Estes tipos são as formas mais comuns de porfiria (Tabelas 19-3, 19-4 e 19-5). Elas se apresentam com episódios agudos de dor abdominal leve a intensa e depressão ou psicose. Os achados menos comuns são hipertensão, parestesia, febre e convulsões. Episódios de fraqueza neuromuscular podem evoluir para paralisia de todo o corpo e paralisia respiratória ameaçadora da vida. Os ataques agudos de PIA, coproporfiria hereditária e PV podem ser provocados por medicamentos (barbitúricos, agentes antibacterianos) e álcool. Substâncias químicas de uso doméstico ou industrial, agrotóxicos, resíduos químicos industriais, produtos químicos de jardim, produtos químicos utilizados no artesanato por *hobby* (como pigmentos minerais utilizados em trabalhos com cerâmica) e produtos químicos encontrados em solventes desengordurantes usados em trabalhos de reparo automotivos e outros trabalhos de mecânica podem precipitar um ataque agudo.

SINAIS CUTÂNEOS. Até 30% dos casos de CP e a maioria dos casos de PV aumentaram a fragilidade da pele e fotossensibilidade com eritema, urticária, formação de bolhas e lesões vesiculares. Também podem ocorrer hipertricose e alopecia regional. PIA não envolve a pele.

EXAMES LABORATORIAIS. A triagem inicial de casos suspeitos de PIA deve incluir uma coleta de urina de 24 horas para a medição dos níveis de porfobilinogênio e porfirinas na urina (Tabela 19-4 e Fig. 19-19). A análise do ácido delta-aminolevulínico urinário (d-ALA) pode ser útil. CP e PV podem ser detectadas pela análise dos níveis de porfirinas fecais: excreção de coproporfirina é aumentada na CP, e a excreção tanto das coproporfirinas fecais quanto das protoporfirinas é aumentada em PV. Durante os episódios agudos, os níveis de porfobilinogênio urinário e porfirinas estarão aumentados.

Porfiria adquirida (porfiria por intoxicação). O acúmulo de porfirinas e precursores de porfirinas no sangue e tecidos pode ser causado por substâncias tóxicas, como a ingestão de chumbo. Os metais pesados, hidrocarbonetos aromáticos halogenados e fármacos podem suprimir enzimas envolvidas no metabolismo do porfirinogênio, levando ao acúmulo de intermediários. A porfiria por intoxicação pode imitar a porfiria cutânea tardia tanto nos sinais clínicos quanto nos achados laboratoriais.

Figura 19-22 Pseudoporfiria. Bolhas provocadas pela luz no dorso das mãos, seguidas de cura com formação de cicatriz; são precipitadas por determinados fármacos como o naproxeno.



Protoporfiria eritropoiética

A protoporfiria eritropoiética (PPE) difere clinicamente da PCT. Esta doença começa na infância. Há pouca ou nenhuma bolha; em vez disso, as crianças queixam-se de ardência (sensação de queimação) e vermelhidão quando expostas ao sol ou luz UV. Não há porfirinas na urina. A PPE é um distúrbio hereditário autossômico dominante com penetrância irregular. É caracterizada por uma deficiência de ferroquelatase, a enzima terminal na via biossintética do heme, que catalisa a inserção do ferro ferroso na protoporfirina, formando heme. A deficiência desta enzima provoca o acúmulo da molécula fotorreativa protoporfirina em vários tecidos. A superprodução de protoporfirina ocorre principalmente no tecido eritroide. Eritrócitos circulantes vazam protoporfirina, que acumula nas células da pele. A liberação de protoporfirina de eritrócitos é grandemente aumentada se os eritrócitos forem expostos a pequenas quantidades de luz. Os sintomas cutâneos são desencadeados por protoporfirinas sensibilizadas pelo fotodano de células endoteliais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Frequentemente, suspeita-se da doença no lactente ou infância, quando os pacientes choram ou queixam-se de ardência da pele do rosto e das mãos dentro de minutos de exposição ao sol. A exposição através de janelas de vidro também provoca sintomas. Horas mais tarde, surge edema difuso ou eritema e a ardência persiste (Fig. 19-23). Pode ocorrer púrpura, mas a vesiculação é incomum. Muitas vezes, as alterações agudas não são observadas. O período de exposição solar necessário para provocar ardência varia de dia para dia. Várias horas de exposição podem ser toleradas. Um "fenômeno de *priming*" foi relatado. Uma determinada duração de exposição "prepara" (*primes*) a pele de modo que um curto período de exposição ao sol adicional na mesma área, mesmo no dia seguinte, produz sintomas. Nesse caso, podem ser necessários vários dias após o desenvolvimento dos sintomas para recuperar o nível habitual de tolerância. Os pacientes podem apresentar um "endurecimento" ceroso, semelhante a "pedra de calçamento" na pele envolvida. Quando essa mudança ocorre sobre os coxins dos dedos e sobre os dedos, as mãos parecem velhas ("articulações velhas"). Esta é uma alteração patognomônica em crianças. Formam-se cicatrizes deprimidas no nariz, bochechas e dorso das mãos. Queimaduras fototóxicas de segundo grau grandes da parede abdominal ocorreram após exposição prolongada à luz durante cirurgia.

A maioria dos pacientes tratados apresenta boa função e tem um período de vida normal. Pode haver acúmulo de protoporfirinas nos hepatócitos que causa doença hepática.

DOENÇA HEPÁTICA. O excesso de protoporfirina afeta as estruturas biliares, e pode ocorrer um espectro de mudanças, que variam de lesão canalicular biliar ultraestrutural até cirrose ou insuficiência hepática aguda. O curso é imprevisível. Os pacientes podem permanecer estáveis por vários anos após evidências de anormalidades da função hepática. Em seguida, em um período de semanas, pode haver desenvolvimento de insuficiência hepática, que exige transplante hepático de urgência. Os cálculos biliares podem ocorrer em crianças.

LABORATÓRIO. Os níveis de protoporfirina eritrocitária e plasmática e de protoporfirina fecal são elevados (Tabela 19-4). A microscopia por fluorescência é um exame de triagem altamente confiável para a detecção de níveis elevados de porfirinas de glóbulos vermelhos. A urina é normal. Os níveis de protoporfirinas de eritrócitos são também aumentados na anemia ferropriva e na intoxicação por chumbo, mas há ausência de fotossensibilidade. A biopsia hepática pode apresentar fibrose periportal.

TRATAMENTO. Betacaroteno oral (Solatene® 30 mg) é útil no tratamento de fotossensibilidade da pele.



Figura 19-23 Protoporfiria eritropoiética. Dor e ardência ocorrem após exposição ao sol. A pele fica vermelha, inchada e algumas vezes há formação de bolhas. A pele pode ficar espessa ou com cicatrizes. Quando esta mudança ocorre sobre os coxins dos dedos, as mãos parecem velhas ("articulações velhas"). Isto é patognomônico em crianças.

REAÇÕES FOTOTÓXICAS

As reações fototóxicas são respostas cutâneas não alérgicas induzidas por uma variedade de agentes tópicos e sistêmicos (Tabela 19-7). A frequência dessas erupções diminuiu à medida que os médicos informados, cientes do potencial de fotossensibilidade de determinados medicamentos, escolherem alternativas. A fototoxicidade ocorre quando um fotossensibilizante é absorvido pela pele ou por via tópica ou sistêmica em concentrações adequadas e está exposto a quantidades adequadas de comprimentos de onda específicos de luz, em geral UVA. Teoricamente, se quantidades suficientes de produtos químicos e luz são distribuídos, a reação deve ocorrer em todos os indivíduos expostos. Na verdade, a resposta varia.

EXPOSIÇÃO TÓPICA. A exposição a plantas ou produtos químicos que contêm compostos sensíveis à luz seguida por exposição a determinados comprimentos de onda de ativação de luz UV produz uma erupção altamente característica. Uma resposta mínima consiste em um eritema quase imperceptível, seguido de hiperpigmentação prolongada. A resposta máxima consiste em formigamento da pele exposta e eritema que ocorrem logo após a exposição, seguidos em um período de horas por edema com ardência e vesiculação no final de 24 horas. Em seguida, há uma reação bolhosa que dura alguns dias (Fig. 19-24). Estrias lineares (semelhantes à hera venenosa) com eritema e vesículas produzidas por arrastar o agente agressor por toda a superfície da pele são particularmente típicos de exposição tópica (Fig. 19-25). Ocorre descamação, e hiperpigmentação residual pode persistir por 1 ano ou mais.

Tabela 19-7 Comparação de Reações Fototóxicas e Fotoalérgicas

Característica	Reação fototóxica	Reação fotoalérgica
Incidência	Alta	Baixa
Quantidade de agente necessária	Grande	Pequena
Início da reação	Minutos a horas	24-72 horas
Mais de uma exposição a agente necessária	Não	Sim
Distribuição	Pele exposta ao sol apenas	Pele exposta ao sol; pode disseminar para áreas não expostas
Características clínicas	Semelhante a queimadura de sol exagerada ou bolhas	Dermatite
Imunologicamente mediada	Não	Sim; tipo IV

FITOFOTODERMATITE. A exposição a plantas que contêm compostos sensíveis à luz, tais como as furocumarinas (psoralenos), pode causar reações intensas (Quadro 19-7).

Exemplos são a exposição ao aipo por pessoas que fazem saladas e aqueles que trabalham em lojas de verduras, pastinaca selvagem nos prados, casca e polpa de limas, a dermatite causada pelos compostos de psoraleno em óleo de bergamota (usada em alguns perfumes) (Fig. 19-26) e folhas e frutos jovens de figos. Os furocumarínicos mais abundantes nas limas são psoraleno e bergapteno, sendo que a casca contém concentrações mais elevadas do que a polpa.

A distribuição das reações de fototoxicidade é nitidamente limitada às áreas de exposição ao sol. A exposição tópica a soluções ou plantas produz padrões bizarros de inflamação, tais como estrias decorrentes de roçar em uma planta ou linhas casuais de suco de aipo (Quadro 19-7).

FÁRMACOS. A exposição a determinados fármacos pode resultar em um eritema intenso generalizado na pele exposta ao sol (Quadro 19-8). Listas longas de fármacos relatados como causadores de fotossensibilidade foram compiladas; elas são enganosas porque muitas são provenientes de relatos de casos únicos. Os diuréticos tiazídicos são agressores comuns. As áreas tipicamente acometidas são a testa, nariz, eminências malares, bochechas, parte superior das orelhas, parte lateral e posterior do pescoço, V do tórax, superfícies extensoras dos antebraços, dorso das mãos e proeminências das áreas pré-tibial e das panturrilhas. As pálpebras superiores, sulcos nasolabiais e área submentoniana normalmente são poupadas. Foto-onicólise, que é a separação das unhas dos leitos ungueais, pode ocorrer com fármacos como o cloridrato de demeclociclina (Declomycin®) e tetraciclina.

TRATAMENTO. Na maioria dos casos, a suspensão do fármaco resulta em desaparecimento da reação clínica. O paciente nunca deve tomar o fármaco agressor novamente. Em casos raros, a fotossensibilidade persiste durante meses ou anos. Estes pacientes podem beneficiar-se do tratamento com PUVA. Os esteroides tópicos proporcionam algum alívio, mas com frequência são necessários esteroides orais. Quando a simples eliminação não consegue estabelecer o agente agressor, o fototeste por médicos experientes com estes procedimentos deve ser realizado.

Quadro 19-7 **Agentes Causadores de Reações Fototóxicas**

Agentes tópicos

Perfumes

Plantas que contêm compostos de psoraleno (fitofotodermatite)

Aipo	Cenoura (selvagem)
Dictamno (sarça ardente)	Figo (selvagem)
Grama do prado (agrimônia)	Laranja lima
Pastinaca (pastinaca selvagem)	*Ammi majus*
Lima da Pérsia	*Heracleum*
Angélica selvagem	Ruta
Angélica	Muitos outros relatados, mas raros
Canabrás	

ERUPÇÃO FOTOTÓXICA – FITOFOTODERMATITE



Contato com plantas em um campo, seguido de exposição direta ao sol, resultou nesta erupção padronizada de eritema e vesículas.

Eritema difuso e vesiculação ocorreram 24 horas após contato com suco de aipo e exposição ao sol.

Figura 19-24



Figura 19-25 Exposição a substâncias que contêm compostos de psoraleno, tais como suco de limão, seguida de exposição ao sol, pode causar eritema e vesículas que se curam com hiperpigmentação marrom.



Figura 19-26 Reação fototóxica (dermatite de Berloque). Óleo de bergamota (usada em alguns perfumes) contém psoralenos, que podem causar eritema seguido por hiperpigmentação prolongada após exposição à luz.



Figura 19-27 Fototoxicidade induzida por doxiciclina. O paciente estava tomando 100 mg de doxiciclina 2 vezes por dia para acne. A exposição ao sol causou ardência e eritema nas bochechas, nariz e lábios.

Quadro 19-8 **Medicamentos que Causam Reações Fototóxicas**

Antibióticos

Tetraciclinas (doxiciclina [Fig. 19-27], tetraciclina)
Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino)
Sulfonamidas

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

Ibuprofeno
Cetoprofeno
Naproxeno

Diuréticos

Furosemida
Hidroclorotiazida

Retinoides

Isotretinoína
Acitretina
PDT profotossensibilizadores
Ácido 5-aminolevulínico
Ácido metil-5-aminolevulínico
Verteporfina
Fotofrina

Fármacos neurolépticos

Fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina, perazina, perfenazina, tioridazina)
Tioxantenos (clorprotixeno, tiotixeno)

Antifúngicos

Itraconazol
Voriconazol

Outros medicamentos

Ácido *para*-aminobenzoico (PABA)
5-fluorouracil (5-FU)
Amiodarona (Figura 19-28)
Diltiazem
Quinidina
Alcatrão da hulha (Coaltar)



Figura 19-28 Toxicidade por amiodarona. Coloração cutânea grave azul-acinzentada ocorre em até 10% dos pacientes que tomam amiodarona. A exposição ao sol provoca a coloração.

FOTOALERGIA

As reações fotoalérgicas são raras. A luz UV inicia uma reação entre a proteína da pele e um produto químico ou medicamento formando um antígeno (Quadro 19-9). Segue-se uma reação de hipersensibilidade tardia, e a apresentação clínica é como a "hera venenosa", inflamação eczematosa. Alérgenos de plantas e pesticidas devem ser incluídos nas séries de testes de contato e fotocontato usadas para a avaliação de pacientes com suspeita de fotossensibilidade. A dermatite de contato fotoalérgica ao PABA e protetor solar estruturalmente relacionado ao PABA foi documentada. Alguns pacientes sem exposição adicional a fármaco continuam a ter crises durante anos, quando expostos à luz solar; isto é chamado de *reação leve persistente*.

DISTÚRBIOS DE HIPOPIGMENTAÇÃO

As doenças que apresentam hipopigmentação ou hiperpigmentação estão listadas na Tabela 19-8. As mais comuns e distintivas são descritas nos parágrafos seguintes.

Vitiligo

A palavra *vitiligo* pode ser derivada do grego *vitellius*, que significa "manchas brancas de um bezerro". O vitiligo é uma perda de pigmentação adquirida, caracterizada histologicamente pela ausência de melanócitos epidérmicos. Pode ser uma doença autoimune associada a anticorpos (anticorpos de vitiligo) de melanócitos, mas a patogênese ainda não é compreendida. Estudos sugerem que há algum mecanismo genético envolvido na etiologia do vitiligo de natureza poligênica. Há uma história familiar positiva em pelo menos 30% dos casos. Ambos os sexos são igualmente acometidos. Aproximadamente 1% da população é afetada, 50% dos casos começam antes dos 20 anos de idade. A perda de pigmento pode ser localizada ou generalizada. Muitos pacientes sentem-se envergonhados, e os médicos devem ficar especialmente atentos aos efeitos da desfiguração.

Quadro 19-9 **Medicamentos que Causam Reações Fotoalérgicas**

5-FU
Celecoxibe
Cinamatos
Dapsona
Hidroclorotiazida
Itraconazol
Cetoprofeno
Contraceptivos orais
PABA
Fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina, perazina, perfenazina, tioridazina)
Quinidina
Salicilatos
Sulfonilureias (glipizida, gliburida)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Existem dois tipos de vitiligo (A e B) (Tabela 19-9). No tipo mais comum A (generalizado), há um padrão razoavelmente simétrico de máculas brancas com bordas bem definidas. As bordas podem ter um halo vermelho (vitiligo inflamatório) ou um halo de hiperpigmentação. A perda de pigmentação pode não ser aparente em indivíduos de pele clara, mas pode ser desfigurante em negros. Inicialmente a doença é limitada; então progride lentamente ao longo dos anos. Os locais mais comumente envolvidos incluem o dorso das mãos, face e as pregas do corpo, incluindo axilas e genitália (Figs. 19-29 a 19-32). As áreas brancas são comuns ao redor dos orifícios do corpo, como os olhos, narinas, boca, mamilos, umbigo e ânus. As palmas das mãos, plantas dos pés, couro cabeludo, lábios, membranas mucosas podem ser afetadas. Relata-se despigmentação genital semelhante ao vitiligo após utilização de imiquimod creme a 5%. O vitiligo ocorre em locais de traumatismo (fenômeno de Koebner), como ao redor dos cotovelos e na pele previamente queimada pelo sol. Muitos pacientes com vitiligo desenvolvem nevos-halo. Um tipo acrofacial ou lábios-pontas dos dedos também ocorre.

O vitiligo segmentar (tipo B) ocorre com uma distribuição assimétrica. Os segmentos não correspondem a uma distribuição dermatomal. É comum em formas segmentares que os folículos

Tabela 19-8 Distúrbios de Pigmentação

Hipopigmentação	Hiperpigmentação
Adquirida	**Circunscrita marrom**
Induzida por substâncias químicas	Manchas café com leite
Nevo halo	Dermopatia diabética
Hipomelanose gutata idiopática	Eritema *ab igne*
Hanseníase	Erupção medicamentosa fixa
Leucodermia associada a melanoma	Sardas
Pitiríase alba	Lentigo em crianças
Hipopigmentação pós-inflamatória	Síndrome de Peutz-Jeghers
Tinea versicolor	Lentigo em adultos
Vitiligo	Melasma
Fitofotodermatite	
Congênita	**Marrom difusa**
Albinismo, parcial (piebaldismo)	Doença de Addison
Albinismo, total	Cirrose biliar
Nevo anêmico	Hemocromatose
Nevo despigmentoso	Melanoma maligno (metastático)
Piebaldismo	
Esclerose tuberosa	

VITILIGO



Figura 19-29 Pregas do corpo, como axilas, são comumente envolvidas. O exame com lâmpada de Wood pode ser necessário para demonstrar isso em pacientes com pele clara.



Figura 19-30 Dorso da mão é um local comumente envolvido.



Figura 19-31 O pênis é um local comumente envolvido.



Figura 19-32 Há perda quase total de pigmento. Monobenzona (Benoquin®), um potente agente despigmentador, poderia ser usado com fins estéticos para remover o pigmento restante.

Tabela 19-9 Vitiligo (Tipos A e B) Manifestações Clínicas

	Tipo A	Tipo B
Distribuição	Não dermatomal	Dermatomal (zosteriforme)
Taxa	3	1
Início	Qualquer idade (50% antes dos 20 anos de idade)	Jovem
Atividade	Durante toda a vida	Disseminação rápida em 1 ano
Associado a nevo halo	Sim	Não
Fenômeno de Koebner	Sim	Não
Associado a doenças imunológicas	Sim	Não

Modificado de Koga M, Tango T: *Br J Dermatol* 118:223, 1988. PMID: 3348967

pilosos estejam despigmentados, indicando ausência de melanócitos foliculares. O início é mais precoce do que a forma generalizada. Há uma associação reduzida de doença autoimune.

VITILIGO DA INFÂNCIA. O vitiligo na infância é um subconjunto distinto de vitiligo. Há um aumento da incidência de vitiligo segmentar (vitiligo tipo B), de doença autoimune e/ou endócrina, de cabelos grisalhos precoces, ocorrem membros da família e mostra a presença de anticorpos específicos de órgãos, além de uma resposta pobre à terapia localizada com PUVA.

IMPACTO PSICOLÓGICO. O vitiligo pode ter um grande impacto na personalidade. Podem ocorrer sentimentos de estresse, constrangimento, autoconsciência e baixa autoestima. Os pacientes afirmam que a doença interfere nas relações sexuais. O impacto psicológico pode ser profundo em raças muito pigmentadas. A doença pode ter um estigma social grave em algumas culturas.

ACHADOS OCULARES, AUDITIVOS E MENINGES. O vitiligo acomete todos os melanócitos. As áreas despigmentadas no epitélio pigmentar da retina e coroide ocorrem em até 40% dos pacientes com vitiligo. A incidência de uveíte é elevada. O labirinto membranoso do ouvido interno contém melanócitos. Podem ocorrer problemas auditivos menores. A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada consiste em vitiligo com muitos outros achados associados; os mais comuns são meningismo, perda auditiva, alopecia, zumbido e poliose. A meningite asséptica pode ser causada pela destruição dos melanócitos leptomeníngeos. A doença aparece na quarta a quinta décadas, sendo mais comum em mulheres e em pessoas com pigmentação escura.

DOENÇAS ASSOCIADAS. A maioria dos pacientes com vitiligo não tem outros achados associados; no entanto, o vitiligo foi relatado como associado a alopecia areata, hipotireoidismo, doença de Graves, doença de Addison, anemia perniciosa, diabetes melito insulinodependente, uveíte, candidíase mucocutânea crônica, síndromes poliglandulares autoimunes e melanoma. Os distúrbios da tireoide foram relatados em até 30% dos pacientes com vitiligo. Os autoanticorpos circulantes, tais como antitireoglobulina e anticorpos antimicrossomais e anticélulas parietais foram encontrados em mais de 50% dos pacientes.

EXAME COM LÂMPADA DE WOOD. O exame com a lâmpada de Wood em uma sala escura acentua amplamente as áreas de hipopigmentação e é útil para examinar pacientes com pele clara. As axilas, ânus e órgãos genitais devem ser cuidadosamente examinados. Essas áreas são frequentemente envolvidas, mas muitas vezes clinicamente não aparentes sem luz de Wood. O vitiligo pode ser um preditor de metástases em pacientes com melanoma, e o exame de luz de Wood pode mostrar mudanças sutis precoces nesses pacientes.

EXAMES. Obtenha o nível de hormônio estimulante da tireoide e hemograma com índices e nível de glicemia para descartar doenças da tireoide, anemia perniciosa e diabetes melito.

RECURSOS. A National Vitiligo Foundation (nos Estados Unidos) fornece informações e apoio para os pacientes (www.nvfi.org).

INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO. O tratamento é necessário para pacientes nos quais a doença provoca sofrimento emocional e social. O vitiligo em indivíduos com pele clara em geral não é um problema estético significativo. A condição torna-se mais evidente nos meses de verão, quando o bronzeado acentua a pele normal. O bronzeamento pode ser evitado com protetores solares com FPS 15 ou superior. O vitiligo é um problema estético significativo em pessoas com pele escura, e a repigmentação com psoralenos pode valer a pena.

MECANISMO DE REPIGMENTAÇÃO. O objetivo do tratamento é restaurar os melanócitos da pele. A terapia envolve o estímulo dos melanócitos no folículo piloso a proliferar e migrar de volta para a pele despigmentada. A pele despigmentada é desprovida de melanócitos na epiderme. Os melanócitos no bulbo e infundíbulo do folículo piloso estão ausentes na pele com vitiligo. A repigmentação é causada pela ativação e migração de melanócitos de um reservatório melanocítico localizado nos folículos pilosos. Assim, a pele com pouco ou nenhum cabelo (mãos e pés) ou com cabelos brancos responde mal ao tratamento. Melanócitos amelanóticos inativos nas partes média e inferior do folículo e bainha radicular externa ainda estão presentes. Estas células podem ser ativadas por tratamento para adquirir enzimas para melanogênese. Elas proliferam e amadurecem à medida que migram para o folículo piloso até a epiderme e espalham de maneira centrífuga. Quando uma mancha de vitiligo repigmenta, ela repigmenta partindo do folículo e espalha. Este processo é lento e exige pelo menos 6 a 12 meses de tratamento. Face, braços, tórax e pernas respondem melhor.

Os melanócitos dividem-se rapidamente após qualquer processo inflamatório ou após irradiação UV. PUVA produz uma inflamação na pele na profundidade do folículo piloso. As citocinas liberadas pelo processo inflamatório podem estimular a proliferação dos melanócitos e a migração para o exterior.

PERSPECTIVA DE TRATAMENTO. Todas as opções de tratamento têm sucesso limitado. A face e o pescoço respondem melhor a todas as abordagens terapêuticas; as áreas acrais respondem menos. Para vitiligo generalizado, a fototerapia com radiação UVB de banda estreita (NB-UVB) é mais eficaz com menos efeitos colaterais; PUVA é a segunda melhor escolha. Corticosteroides tópicos são os fármacos preferidos para vitiligo localizado. Eles podem ser substituídos por imunomoduladores tópicos, que apresentam eficácia comparável e menos efeitos colaterais. A eficácia dos análogos da vitamina D é controversa com dados limitados, mas eles parecem ser o tratamento tópico com o mínimo de eficácia. O *excimer laser* é uma alternativa para a terapia UVB, especialmente para vitiligo localizado da face. O tratamento cirúrgico pode ser muito bem-sucedido, mas requer um cirurgião experiente e é muito exigente em termos de tempo e recursos, o que limita sua utilização generalizada. *PMID: 17537039*

DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DO VITILIGO

As diretrizes baseadas em evidências para o tratamento de vitiligo em crianças e em adultos foram estabelecidas. Um esquema de tratamento é encontrado na Tabela 19-10.

CRIANÇAS. O vitiligo pode estar associado a trauma psicológico significativo; o tratamento precoce é mais eficaz. As lesões iniciais podem responder melhor à terapia. As terapias de repigmentação estimulam a reserva melanocítica nos folículos pilosos. Os melanócitos foliculares são em grande parte destruídos em lesões mais antigas, e a resposta à terapia de repigmentação é precária.

Para crianças menores de 12 anos, o tratamento com corticosteroides de classe 3 tópicos (p. ex., propionato de fluticasona ou valerato de betametasona) é recomendado como terapia de primeira escolha. Esta escolha é feita independentemente do tipo clínico. Quando nenhuma repigmentação é observada após 6 meses, a terapia UVB localizada ou PUVA tópica pode ser prescrita e o "princípio de salvamento da pele", aplicado (ou seja, partes do corpo onde não há presença de lesões [especialmente da face] devem ser protegidas durante os tratamentos). As partes do corpo que repigmentaram satisfatoriamente durante o "curso" da terapia devem, se possível, ser protegidas durante os tratamentos posteriores (p. ex., deve-se usar calças). Em crianças, as áreas genitais devem ser protegidas durante a exposição UV. O tratamento com corticosteroides tópicos pode ser combinado com a radiação UVA. Estudos comparativos demonstraram que o tratamento combinado com fluticasona e UVA levou a uma maior repigmentação do que os tratamentos com fluticasona ou UVA isoladamente. Um bronzeador facial ou uma cama de bronzeamento podem ser usados como fonte de UVA.

ADULTOS. A escolha do tratamento é guiada pelo tipo clínico. Os pacientes com vitiligo localizado podem ser tratados com corticosteroides de classe 3 combinados com terapia UVA. Se não houver resposta após 6 meses, a terapia com UVB localizada ou PUVA tópico pode ser administrada como uma alternativa. A terapia UVB de banda estreita é recomendada como o tratamento mais eficaz e seguro para o vitiligo generalizado. A duração do tratamento mínima de 6 meses é recomendada. Os pacientes que respondem podem receber esse tratamento por um período máximo de 24 meses. Após o primeiro curso de 1 ano, um período de repouso de 3 meses é recomendado para minimizar a dose anual acumulada de UVB.

Os vitiligos segmentar e lábios-pontas dos dedos são mais bem tratados com transplante autólogo.

Em pacientes com áreas extensas de despigmentação (80%) e/ou lesões desfigurantes na face que não respondem às terapias de repigmentação, a despigmentação da melanina residual deve ser considerada. Durante e após a conclusão da terapia, os pacientes devem minimizar a exposição ao sol e aplicar filtros solares de amplo espectro. O uso de um creme de clareamento potente e/ou

Tabela 19-10 Esquema de Tratamento para Vitiligo

	Tipo clínico de vitiligo	Terapia de primeira escolha*	Terapias alternativas*
Crianças < 12 anos	Todos	Corticosteroides de classe 3 (e UVA); curso, 6-9 meses (idade < 6 anos, sem UVA)	UVB local (311 nm); curso, 6-12 meses Psoraleno tópico – UVA, curso, 6-12 meses
Adultos	Localizado (≤ 2% despigmentação)	Corticosteroides classe 3 (e UVA); curso, 6-9 meses	UVB local (311 nm); curso, 6-12 meses Psoraleno tópico – UVA; curso, 6-12 meses
	Generalizado (> 2% despigmentação)	UVB (311 nm); curso 6-24 meses	Psoraleno oral – UVA; curso, 6-24 meses
	Segmentar ou estável	Transplante autólogo (até 100% repigmentação)	Corticosteroides classe 3 (e UVA); curso, 6-9 meses UVB (311 nm); curso, 6-24 meses
	Lábios-pontas dos dedos	Transplante autólogo (até 100% repigmentação)	Micropigmentação (até 100% repigmentação)
	Resistente a terapia e/ou generalizado (> 80% despigmentação)	Despigmentação com creme de branqueamento e/ou *laser* (até 100% despigmentação)	Nenhuma

De Njoo M *et al.: Arch Dermatol* 135:1514,1999. *PMID: 10606057*
*O curso é expresso como faixa de mínimo a máximo.

terapia com *laser* (p. ex., *laser* de rubi Q-switched) é considerado como terapia de escolha da despigmentação para esses pacientes.

Em todos os casos, sempre se deve fornecer aconselhamento sobre o uso de camuflagem e agentes bloqueadores solares. Se necessário, pode-se recomendar aconselhamento psicológico.

UVB DE BANDA ESTREITA. As diretrizes baseadas em evidências atuais indicam que a fototerapia NB-UVB é recomendada para vitiligo generalizado. A radiação UVB de banda estreita (311 nm) oferece uma nova alternativa à terapia PUVA convencional, sem muitos dos efeitos adversos associados à terapia PUVA. As lâmpadas de UVB de banda estreita produzem menos eritema, e hiperqueratose não é observada após irradiação a longo prazo. Os tratamentos são administrados 2 ou 3 vezes por semana, e os tempos de exposição são geralmente de não mais que 5 minutos. A terapia UVB de banda estreita é eficaz e segura no vitiligo infantil. Tal como acontece com outras formas de fototerapia, a face e o tórax tiveram melhor repigmentação do que as extremidades distais.

Alguns pacientes repigmentam espontaneamente, por vezes, após exposição solar moderada. UVB ou PUVA podem então ser usados para incentivar mais repigmentação. Reavalie os pacientes a cada 2 ou 3 meses. A terapia deve ser interrompida se nenhuma cor retornar após este período. Os pacientes que respondem geralmente mantêm o seu pigmento. Os pacientes que têm disseminação ativa do vitiligo não devem ser tratados; o tratamento não impede a propagação da doença.

RESPOSTA AO TRATAMENTO. A melhora começa com pigmentação perifolicular, que então aumenta. A repigmentação ocorre nas bordas, mas a um ritmo mais lento. Os melhores resultados são obtidos na face e no pescoço. A face começa a responder depois de 25 tratamentos; outras áreas respondem depois de 50 tratamentos. Os resultados são precários nas mãos e nos pés e sobre as proeminências ósseas. O vitiligo localizado responde melhor do que o vitiligo generalizado (ou seja, ele responde a 100 tratamentos ou menos, ao passo que o vitiligo generalizado requer até 200 tratamentos). A maioria dos pacientes que responde não desenvolve novas áreas de perda de pigmento. O aparecimento de máculas novas ou alargadas indica o possível início de falha do tratamento. A terapia de manutenção não é necessária. As máculas totalmente repigmentadas devem permanecer cheias com certeza de 85%; aquelas preenchidas de maneira incompleta são suscetíveis a reversão e despigmentação.

FOTOQUIMIOTERAPIA. PUVA ou terapia combinada de PUVA e calcipotriol foi utilizada como tratamento de primeira linha há alguns anos. NB-UVB é mais seguro e possivelmente mais eficaz. PUVA resultou em mais de 90% de repigmentação em apenas 8% dos pacientes, geralmente com repigmentação não homogênea e fraca.

TERAPIA TÓPICA. Os psoralenos tópicos e os esteroides tópicos têm sido usados com algum sucesso em pacientes com áreas limitadas da pigmentação (Quadro 19-8). Alguns dermatologistas que têm anos de experiência com fototerapia não usarão psoralenos tópicos. Eles acreditam que o potencial de fototoxicidade para produzir queimaduras graves é muito grande. As bordas onde há pigmentação residual sempre hiperpigmentam; isto desaparece com o tempo.

IMUNOMODULADORES. Têm-se utilizado as pomadas de tacrolimo (Protopic®) e pimecrolimo (Elidel®) para tratar o vitiligo. Estes medicamentos são bem tolerados e podem ser usadas por períodos prolongados sem efeitos colaterais semelhantes aos dos esteroides. Vários graus de pigmentação foram experimentados.

EXCIMER LASER. A terapia direcionada apenas da área acometida com maior intensidade é possível com esta modalidade de tratamento. Em vários estudos, o *excimer laser* apresentou menos sucesso do que os corticosteroides tópicos e NB-UVB. A repigmentação é heterogênea. O *excimer laser* é melhor para o tratamento da face.

ENXERTO E TRANSPLANTE. Vários procedimentos cirúrgicos têm sido desenvolvidos para tratar a pele despigmentada; estes incluem enxertia com aspiração de bolhas epidérmicas, minienxertos e transplantes de melanócitos com epiderme cultivados *in vitro*.

ESTEROIDES SISTÊMICOS. Os corticosteroides sistêmicos podem interromper a progressão do vitiligo e levar à repigmentação em uma proporção significativa de pacientes, mas também podem produzir efeitos colaterais inaceitáveis. Relatou-se que a terapia oral com minipulso com 5 mg de betametasona/dexametasona interrompe a progressão e induz repigmentação espontânea em alguns pacientes com vitiligo. Para minimizar os efeitos colaterais, a betametasona, em dose única oral, foi tomada após o café da manhã em 2 dias consecutivos por semana. A progressão da doença foi interrompida em 89% dos pacientes com doença ativa, enquanto alguns pacientes necessitaram de um aumento na dosagem para 7,5 mg/dia para alcançar uma interrupção completa das lesões. Em um período de 2 a 4 meses, 80% dos pacientes passaram a ter repigmentação espontânea das lesões já existentes que evoluiu com a continuação do tratamento.

COSMÉTICOS. Para fins estéticos, as lesões podem ser temporariamente coradas de castanho com DY-O-Derm® ou Vita-Dye®. Cosméticos que camuflam (p. ex., Dermablend® e Covermark®; ver o Formulário) efetivamente escondem as manchas brancas. Cada produto está disponível em várias tonalidades.

As loções para bronzeamento sem sol ou as de autobronzeamento que contêm diidroxiacetona (DHA) escurecem a pele por meio de coloração. Estas preparações funcionam melhor em pacientes com vitiligo com fototipos de pele II e III e são particularmente úteis se a sua pele normal já estiver bronzeada. O grande problema é a mistura e combinação da cor na borda da pele com vitiligo e na normal.

DESPIGMENTAÇÃO DE PELE NORMAL REMANESCENTE. Os pacientes com mais de 40% de acometimento da superfície da pele podem optar por remover o pigmento da pele normal remanescente com monobenzona a 20% (creme Benoquin®).

Nem sempre se consegue alcançar despigmentação completa. A monobenzona destrói os melanócitos e pode causar dermatite de contato. Portanto, como um teste antes de iniciar o tratamento generalizado, a monobenzona deve ser aplicada a uma única mancha pigmentada diariamente por uma semana. Posterior-

mente, áreas pigmentadas maiores são tratadas 2 vezes por dia durante 1 ano ou mais, e não 4 meses como é indicado no *The Physicians' Desk Reference*. A aplicação por 3 a 4 anos pode ser necessária. As áreas resistentes, como as mãos, são tratadas com monobenzona sob oclusão com Saran Wrap®. Os pacientes podem perceber uma resposta inflamatória na pele pigmentada, mas não na pele branca. A monobenzona pode ser diluída a uma concentração de 10%, 5% ou menor para estes pacientes. Um esteroide tópico do grupo VI também pode ser usado para controle da inflamação.

A despigmentação geralmente é feita em regiões para limitar a absorção do fármaco. Comece com as áreas da face e extremidades superiores e depois trate os locais das extremidades inferiores. As áreas do tórax são as últimas, e muitos pacientes optam por deixar seu tórax na cor normal. O tempo médio de despigmentação pode variar de semanas até 4 anos.

As pessoas que ajudam outras pessoas com a aplicação da monobenzona devem usar luvas e aplicadores de uso, para evitar despigmentação de sua própria pele.

Os pacientes devem entender que este é um processo permanente. Eles serão sensíveis ao sol para o resto de suas vidas e devem usar filtro solar durante a exposição ao sol. Os resultados do tratamento são geralmente muito gratificantes.

Os pacientes que gostariam de alguma cor da pele após o tratamento podem utilizar o betacaroteno (Solatene®) 60 mg 3 vezes por dia durante 10 semanas, seguido de 30 mg 3 vezes ao dia para manutenção (www.tishcon.com).

Hipomelanose gutata idiopática

A hipomelanose gutata idiopática (manchas brancas nos braços e pernas) é caracterizada por manchas brancas de 2 a 5 mm com bordas bem delimitadas. Elas estão localizadas nas áreas expostas das mãos, antebraços e parte inferior das pernas de pessoas de meia-idade e idosas (Figura 19-33). Os pacientes apresentam sinais de envelhecimento precoce e exposição ao sol, incluindo queratoses seborreicas, lentigos e xerose nas mesmas áreas. Um subgrupo destes pacientes apresenta lesões não relacionadas à exposição solar. A condição é assintomática. As lesões apresentam uma diminuição no número de melanócitos. A melanina é ausente nos queratinócitos basais. O tratamento com tretinoína durante 4 meses restaura a elasticidade, com uma restauração parcial da pigmentação. A crioterapia por 3 a 5 segundos é eficaz.



Figura 19-33 Hipomelanose gutata idiopática. Manchas brancas nos braços e parte inferior das pernas ocorrem na meia-idade e idosos.

Nevo anêmico

O nevo anêmico é uma anomalia cutânea farmacológica localizada congênita na maioria das vezes observada no tórax. Pode estar relacionado com determinadas genodermatoses, como neurofibromatose. A lesão geralmente consiste em uma mancha branca bem definida com uma borda irregular, frequentemente cercada por máculas brancas menores além da borda da lesão principal (Fig. 19-34). Histologicamente, a pele parece normal; a cor pálida tem sido atribuída à sensibilidade local dos vasos sanguíneos às catecolaminas. Por isso, tem sido chamado de nevo farmacológico. As manchas especiais confirmam a presença de melanina e melanócitos. Há uma falta de dermatite dentro das margens do nevo anêmico na dermatite de contato generalizada. A lesão é mais frequentemente confundida com tinha versicolor ou vitiligo. A mancha branca não tem a escama da tinha, e, durante o exame com lâmpada de Wood, não se torna tão proeminente como o vitiligo. Atrito ou frio ou aplicação de calor não induz eritema nas áreas envolvidas. Não é necessário tratamento. Maquiagem de camuflagem esconde a lesão.



Figura 19-34 Nevo anêmico.

Esclerose tuberosa

As máculas hipocrômicas (ovais, em forma de folha ou pontilhadas) que se concentram nos braços, pernas e tórax são os primeiros sinais de esclerose tuberosa (Fig. 19-35, Cap. 26). Elas estão presentes em 40% a 90% dos pacientes com a doença, e apresentam-se em número de 1 a 32 em indivíduos acometidos. Manchas hipopigmentadas minimamente visíveis são mais facilmente visualizadas com a lâmpada de Wood. Como salientado anteriormente, a luz de Wood é uma luz azul, com um pico de emissão de 360 nm. A extremidade azul da luz visível é absorvida pela pigmentação epidérmica. Se não houver nenhuma pigmentação epidérmica em um local, a área irá aparecer não pigmentada em comparação com a pele circundante.



Figura 19-35 Esclerose tuberosa. Máculas hipopigmentadas em forma de folha.

Pitiríase alba

A pitiríase alba é um achado comum (5% das crianças), provavelmente mais comum em pacientes com diátese atópica (pág. 171). A condição aparece na maioria dos casos antes da puberdade. Face, pescoço e braços são as localizações mais comuns. As lesões começam como um eritema inespecífico e tornam-se gradualmente escamosas e hiperpigmentadas. A hipopigmentação é transitória e causada por inflamação dérmica branda e o efeito de proteção UV da pele escamosa. A condição melhora gradualmente após a puberdade. O tratamento consiste em lubrificação. A inflamação leve responde à corticoterapia tópica do grupo V, mas o grau de pigmentação não é afetado por nenhum tratamento. O creme de pimecrolimo a 1% ou a pomada de tacrolimo a 0,03% ou a 0,1% são alternativas não esteroides para o tratamento. A condição é muitas vezes confundida com vitiligo e tinha versicolor. O vitiligo não forma escamas. A preparação de hidróxido de potássio é positiva na tinha versicolor.

DISTÚRBIOS DE HIPERPIGMENTAÇÃO

SARDAS (EFÉLIDES) *VS.* LENTIGO. Efélides e lentigos solares são tipos diferentes de lesões pigmentadas. Os lentigos solares são mais prevalentes do que as efélides, aumentam de prevalência e número com maior idade, são mais comuns no tórax e ocorrem mais frequentemente em homens. As efélides diminuem a prevalência com a idade; tornam-se uniformemente distribuídas na face, braços e tórax; e ocorrem mais frequentemente em mulheres. Uma associação íntima de efélides, mas não de lentigos, foi encontrada com a cor do cabelo e tipo de pele.

Sardas

Sardas, ou efélides, são máculas pequenas, vermelhas ou castanho-claras, que são promovidas pela exposição ao sol e desaparecem durante os meses de inverno. Geralmente são restritas a face, braços e região dorsal. O número varia de algumas manchas na face até centenas de máculas confluentes na face e nos braços. Elas ocorrem como um traço autossômico dominante e são mais frequentemente encontradas em indivíduos com pele clara. O uso de protetor solar evita o surgimento de novas sardas e ajuda a evitar o escurecimento de sardas existentes que normalmente acompanham a exposição ao sol.

Lentigo em crianças

O lentigo é uma mácula pequena (0,5 a 2 cm) bege, marrom ou preta, de forma oval a redonda mais escura do que uma sarda e não é afetada pela luz solar. As sardas escurecem com a exposição solar. Os lentigos podem aumentar em número durante a infância e a vida adulta ou desaparecer a qualquer momento. A síndrome de Peutz-Jeghers refere-se à pigmentação mucocutânea que consiste em muitos lentigos azuis a marrons, com menos de 0,5 cm de diâmetro, na mucosa bucal e outras áreas da pele glabra, acompanhados por polipose intestinal generalizada.

Lentigo em adultos

Lentigo, ou "manchas hepáticas", ocorre em áreas expostas ao sol da face, braços e mãos (Figs. 19-36 e 19-37). As lesões variam em tamanho, 0,2 a 2 cm e tornam-se mais numerosas com o avançar da idade. Os lentigos faciais solares frequentemente não apresentam hiperplasia de cristas interpapilares classicamente associada aos lentigos de outros locais anatômicos.

A biopsia deve ser feita em qualquer lentigo que desenvolve uma borda altamente irregular, aumento localizado de pigmentação ou espessamento, para descartar lentigo maligno melanoma. A crioterapia é um tratamento eficaz, mas hipopigmentação ou hiperpigmentação é um possível efeito colateral. Os lentigos solares do dorso das mãos respondem bem à crioterapia. Os melhores resultados ocorrem nos tipos de pele mais claras, em que a hiperpigmentação pós-inflamatória não é tão pronunciada como em indivíduos de pele mais escura.



Figura 19-36 Lentigo na mão. As lesões podem ser extensas, mas degeneração em melanoma nesta área é muito pouco comum.



Figura 19-37 Lentigo na face. A pigmentação irregular é um achado comum em adultos. Suspeite de lentigo maligno nas lesões que se expandem e apresentam uma pigmentação irregular preta.

O creme tópico de tretinoína a 0,1% ou creme de tazaroteno a 0,1% (AVAGE®) melhora significativamente tanto as manifestações clínicas quanto as microscópicas das "manchas hepáticas". Após 10 meses, 83% dos pacientes com lesões faciais que foram tratados com tretinoína apresentavam clareamento destas lesões. As lesões não retornam por pelo menos 6 meses após a terapia ser interrompida.

Um único "curso" de exposição ao *laser* de rubi Q-switch limpa completamente as lesões nos braços e mãos. A solução com *peeling* de ácido glicólico é ineficaz.

As lesões hiperpigmentadas são um componente predominante de fotoenvelhecimento de pessoas chinesas e japonesas; creme de tretinoína a 0,1% clareia significativamente a hiperpigmentação do fotoenvelhecimento nestes pacientes. As preparações de hidroquinona são ocasionalmente úteis para o clareamento destas lesões.

Melasma

O melasma (cloasma ou máscara da gravidez) é uma hiperpigmentação marrom simétrica, adquirida, que envolve a face e pescoço em mulheres e homens geneticamente predispostos.

O impacto psicológico pode ser devastador. A pigmentação desenvolve-se lentamente, sem sinais de inflamação, e pode ser fraca ou escura. Os negros, asiáticos e hispânicos são as populações mais suscetíveis.

ETIOLOGIA. Fatores genéticos e radiação UV são as causas mais importantes. Outras causas incluem a gravidez, contraceptivos orais, terapia de estrogênio e progesterona, disfunção da tireoide, cosméticos e medicamentos fototóxicos e anticonvulsivantes. O melasma pode não desaparecer após o parto ou a retirada de contraceptivos orais. Pode haver leve disfunção subclínica ovariana em algumas pacientes.

PADRÕES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS. Faça um exame com lâmpada de Wood para identificar a profundidade da pigmentação da melanina.

Existem três padrões clínicos: centrofacial, malar e mandibular (Tabela 19-11). Existem quatro tipos com base no exame com lâmpada de Wood: (1) O tipo epidérmico tem aumento de nas camadas basal, suprabasal e estrato córneo; a pigmentação é intensificada através de exame com lâmpada de Wood. (2) O tipo dérmico não apresenta aumento da pigmentação com a lâmpada de Wood; melanófagos são encontrados na derme superficial e na derme profunda. (3) Um tipo de pigmento misto epidérmico e dérmico apresenta pouca ou nenhuma melhora com lâmpada de Wood. (4) Os indivíduos com pele mais escura podem apresentar o tipo não aparente sob lâmpada de Wood (Tabela 19-12). O tipo epidérmico responde a agentes de despigmentação; a pigmentação dérmica resiste à ação dos agentes clareadores. Três padrões histológicos de pigmentação foram descritos: epidérmico, dérmico e misto.

Tabela 19-11 Melasma – Padrões Clínicos

Centrofacial (mais comum)	Bochechas, testa, lábio superior, nariz e queixo
Malar	Bochechas e nariz
Padrão mandibular	Lesões que ocorrem sobre a linha da mandíbula

Há um aumento do número e atividade dos melanócitos na epiderme e um aumento do número de melanófagos na derme. A testa, eminências malares, lábio superior e queixo são mais frequentemente acometidos (Fig. 19-38). O melasma ocorre durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, desvanece-se gradualmente após o parto e escurece com gestações subsequentes. O melasma ocorre em algumas mulheres que tomam contraceptivos orais.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Os diagnósticos diferenciais incluem hiperpigmentação pós-inflamatória, líquen plano actínico, pigmentação relacionada com hipertireoidismo, pigmentação por ingestão de hidantoína, pigmentação relacionada à infecção por VIH e "dermatite cosmética pigmentada" (relacionada com substâncias fotodinâmicas em cosméticos). A dermatite cosmética pigmentada apresenta pigmentação cinza-amarronzada a marrom-avermelhada que frequentemente é da redução do pigmento epidérmico. Comparada com hidroquinona, a tretinoína deve ser aplicada por um tempo mais longo (até 1 ano). A melhora ocorre lentamente. Clareamento significativo torna-se reticulado, tem margens indefinidas e envolve desenvolvimento rápido.

Tabela 19-12 Melasma – Tipos e Padrões Clínicos

Tipo	Clínico	Exame com lâmpada de Wood	Histologia
Epidérmico	Marrom-claro	Aumento de pigmentação	Aumento da melanina nas camadas basal, suprabasal e estrato córneo
Dérmico	Acinzentado ou cinza-azulado	Sem aumento de pigmentação	Macrófagos com melanina em uma localização perivascular encontrados na derme superficial e mesoderme
Misto	Marrom-escuro	Aumento de pigmentação em alguns locais	Deposição de melanina encontrada na epiderme e derme
Indeterminado	Cinza-claro ou não reconhecido	Não aparente (em pacientes com pele escura)	Deposição de melanina encontrada na derme

MELASMA



Figura 19-38 Hiperpigmentação marrom difusa pode ocorrer durante a gravidez ou enquanto se estiver tomando contraceptivos orais. O lábio superior, as eminências malares e a testa são as partes mais acometidas.

Tabela 19-13 Agentes de Hipopigmentação

Classe	Tratamento	Mecanismo de ação
Agente fenólico de hipopigmentação	Hidroquinona	Inibe tirosinase, levando a diminuição da conversão de dopa em melanina
Agente não fenólico de hipopigmentação	Ácido glicólico (alfa-hidroxiácido)	Afina o estrato córneo, dispersa a melanina na camada basal da epiderme, aumenta epidermólise, aumenta síntese de colágeno na derme
Agente não fenólico de hipopigmentação	Ácido kójico (produzido por fungo *Aspergillus oryzae*)	Inibidor de tirosinase
Agente não fenólico de hipopigmentação	Ácido azelaico (ácido dicarboxílico saturado)	Inibidor reversível de tirosinase; inibe respiração mitocondrial
Agente não fenólico de hipopigmentação	Tretinoína (retinoide)	Aumenta proliferação de queratinócito e aumenta turnover de células epidérmicas
Peeling químico	*Peeling* com ácido glicólico	Afina estrato córneo, dispersa melanina na camada basal da epiderme, aumenta epidermólise, aumenta síntese de colágeno na derme
Laser	Laser pulsado de CO_2 com *laser* Q-switch Alexandrita	*Laser* pulsado de CO_2; *resurfacing* da epiderme com *laser* Q-switch Alexandrita; fototermólise de melanossomos
Luz	Luz intensa pulsada	Pulsos de alta intensidade de luz de banda larga que são diferentes da luz dos *lasers* de banda estreita; causa lesão térmica; não causa dano à superfície

Adaptado de *J Cutan Med Surg* 8(2):97-102, 2004. Epub 2004 May 4. PMID: 15685388

TRATAMENTO. O melasma é difícil de tratar. Os tratamentos incluem agentes de hipopigmentação, *peelings* químicos e *laser* (Tabela 19-13). Os cosméticos (como Dermablend®) podem ser usados para camuflar a pigmentação. Os cosméticos são pesados e desagradáveis para alguns pacientes.

A terapia de primeira linha é de combinações triplas fixas (p. ex., Tri-Luma® creme [acetonida de fluocinolona a 0,01%, hidroquinona a 4%, tretinoína a 0,05%]). Os pacientes que não toleram a terapia de combinação tripla são tratados com agentes únicos (hidroquinona a 4%, ácido retinoico ou ácido azelaico) ou combinações destes agentes. *Lasers* e luz intensa pulsada podem ter alguma utilidade em pacientes em que os cremes tópicos não foram bem-sucedidos.

PROTEÇÃO SOLAR. A radiação UV tem um efeito significativo sobre a patogenia do melasma. A exposição ao sol deve ser minimizada. Protetores solares que bloqueiam os raios UVA e UVB devem ser usados. O dióxido de titânio e óxido de zinco contêm filtros solares que refletem UVA e UVB. Há várias marcas disponíveis.

AGENTES HIPOPIGMENTADORES. A hidroquinona é o agente clareador mais eficaz de aplicação tópica. Este agente está disponível em concentrações de 2% sem prescrição (Porcelana®) e em concentrações de 3% (Melanex®) e 4% (Claripel®, Eldoquin® Forte, Eldopaque® Forte, Solaquin® Forte, Lustra®, Lustra®-AF) com prescrição (ver o Formulário). Concentrações maiores extemporaneamente compostas de hidroquinona (de até 10%) podem ser prescritas para casos difíceis. O medicamento deve ser aplicado 2 vezes ao dia, pela manhã e antes de deitar. A hidroquinona é um agente irritante e sensibilizador, e a pele deve ser testada quanto à sensibilidade antes do uso, aplicando-se uma pequena quantidade na bochecha ou no braço 1 vez por dia durante 2 dias (teste cutâneo aberto de contato). O desenvolvimento de eritema ou vesiculação indica uma reação alérgica e impede o uso posterior. Estas preparações devem ser utilizadas por meses e, em muitos casos, resultam em despigmentação gradual. A pele deve ser protegida com filtros solares de amplo espectro, tanto durante quanto após o tratamento. A tretinoína (Retin®-A) aumenta a penetração epidérmica de hidroquinona e é frequentemente prescrita para ser usada em um momento diferente do dia. Comece com uma baixa concentração de tretinoína. Aumente a concentração até que ocorra uma ligeira irritação. As hidroquinonas também clareiam as sardas e lentigos, mas não as manchas café com leite ou os nevos pigmentados.

CREME TRI-LUMA®. O creme Tri-Luma® é uma combinação de produtos que contém hidroquinona a 4,0%, tretinoína a 0,05% e acetonida de fluocinolona a 0,01%. O curso da terapia recomendado é diário durante 8 semanas. Resultados significativos foram observados após as primeiras 4 semanas de tratamento. Após 8 semanas de tratamento, 13% a 38% dos pacientes conseguiram clareamento do melasma. É mais eficaz do que qualquer um dos tratamentos com único agente. O tratamento pode ser repetido.

TRETINOÍNA. A tretinoína tópica (várias concentrações) usada isoladamente produz melhora clínica significativa do melasma, principalmente como resultado evidente após 24 semanas. Cremes de tazaroteno ou géis podem ser mais eficazes que a tretinoína.

ÁCIDO AZELAICO. O ácido azeláico (Finacea® é ácido azelaico a 15%) é usado para tratar acne e melasma. Tem efeitos seletivos nos melanócitos hiperativos e anormais e efeitos mínimos na pele humana de pigmentação normal, sardas e manchas senis. Relatou-se que é tão eficaz quanto a hidroquinona a 4%. O ácido azelaico com tretinoína causa mais clareamento da pele após 3 meses do que o ácido azelaico isoladamente. O ácido azelaico é aplicado 2 vezes por dia durante alguns (até 8) meses; o clareamento começa após 1 a 2 meses. O ácido azelaico a 20% e a hidroquinona a 4% são igualmente eficazes. Há irritação inicial e transitória, mas o medicamento é bem tolerado e seguro para o uso durante a gravidez.

ÁCIDO KÓJICO. O ácido kójico (AK) é um antibiótico produzido por várias espécies de *Aspergillus* e *Penicillium* que inibe a tirosinase. O AK é usado em preparações de 1% a 4%, duas vezes ao dia por 2 meses; concentrações mais elevadas não melhoram sua atividade despigmentante. Alergia de contato é relatada. Encontra-se disponível para venda sem prescrição.

***PEELING* QUÍMICO.** *Peelings* químicos superficiais, médios e profundos são utilizados para tratar melasma em brancos de pele mais clara. O ácido tricloroacético e o ácido glicólico têm sido usados; eles são razoavelmente eficazes. Indivíduos de pele mais escura não são bons candidatos para os *peelings* químicos porque ocorre hiperpigmentação com frequência.

CRIOCIRURGIA. A criocirurgia é eficaz em pessoas com pele clara. Funciona bem em pontos localizados. Hiperpigmentação e hipopigmentação são possíveis efeitos colaterais.

LASERS. Os melhores resultados são obtidos através da combinação de *laser* pulsado de CO_2 com *laser* Q-switch Alexandrita. O *laser* de CO_2 destrói os melanócitos; o *laser* Alexandrita remove pigmentos deixados na derme.

LUZ INTENSA PULSADA (LIP). O tratamento LIP é uma boa opção para pacientes com melasma. O melasma epidérmico tratado com dois pulsos de luz intensa pulsada pode alcançar um clareamento de 76% a 100% do valor basal. Os indivíduos com lesões pigmentadas profundas (incluindo melasma misto) mostram clareamento regular ou ruim.

Manchas café com leite

As manchas café com leite são máculas uniformemente marrom-pálidas que variam em tamanho de 0,5 a 20 cm e podem ser encontradas em toda a superfície cutânea (Fig. 19-39) (Cap. 26). Elas podem estar presentes ao nascimento. Estima-se que estejam presentes em 10% a 20% das crianças normais, e aumentam de número e tamanho com a idade. Seis ou mais manchas maiores que 1,5 cm de diâmetro são suposta evidência de neurofibromatose (doença de von Recklinghausen) em crianças com idade acima de 5 anos. Em crianças menores de 5 anos de idade, cinco ou mais manchas café com leite maiores que 0,5 cm de diâmetro sugerem diagnóstico de neurofibromatose. Manchas café com leite estão presentes em 90% a 100% dos pacientes com doença de von Recklinghausen. Manchas menores de 1 a 4 cm de diâmetro nas axilas (sardas axilares ou sinal de Crowe) são um sinal raro, mas diagnóstico, de neurofibromatose. Não há aumento da

incidência de manchas café com leite na esclerose tuberosa. As lesões que são semelhantes, mas que têm uma borda mais irregular (com a forma da "costa de Maine") são observadas na displasia fibrosa poliostótica (síndrome de Albright). A borda lisa, regular, das máculas café com leite da neurofibromatose foi comparada com "a costa da Califórnia".

Macromelanossomos, ou grânulos com pigmento maiores do que o normal, têm sido detectados com microscópio eletrônico nas manchas café com leite de alguns pacientes com neurofibromatose, mas sua ausência não descarta o diagnóstico. Manchas café com leite não podem ser clareadas por agentes clareadores de hidroquinona. Os tratamentos com *laser* Q-switched e *laser* de érbio:YAG foram relatados como eficazes.

Dermopatia diabética

A dermopatia diabética é o marcador mais comum de diabetes melito e está presente em 40% dos pacientes diabéticos.

Existe uma associação desfavorável das três complicações microangiopáticas mais comuns do diabetes melito: neuropatia, nefropatia e retinopatia. Uma relação real entre dermopatia diabética e doença arterial coronariana também tem sido demonstrada. A dermopatia diabética é um sinal clínico de maior probabilidade de complicações internas em pacientes diabéticos, como a retinopatia, neuropatia e nefropatia.

As lesões são assintomáticas, redondas, atróficas, hiperpigmentadas nos tornozelos ("manchas da canela"). Elas começam como pápulas redondas a ovais, de achatados, vermelhas, escamosas que podem sofrer erosão. As lesões em seguida clareiam ou cicatrizam com atrofia epidérmica ou hiperpigmentação. Elas também podem aparecer nos antebraços, superfície anterior da parte inferior das coxas e nas laterais dos pés. Os homens são duas vezes mais acometidos do que as mulheres. Elas podem ser iniciadas por um traumatismo.



Figura 19-39 Manchas café com leite. Máculas irregulares marrons que são encontradas em 10% a 20% das crianças normais. O número e tamanho estão aumentados na neurofibromatose.

Eritema *ab igne*

A exposição crônica ao calor de um fogão a lenha, lareira, cobertor elétrico, aquecedor elétrico, garrafa de água quente, computador portátil ou compressa quente pode causar uma erupção cutânea distintiva com um padrão reticular. A erupção aparece inicialmente como faixas de eritema, mas há desenvolvimento de hiperpigmentação marrom com a exposição repetida (Fig. 19-40).

O eritema *ab igne* pode desenvolver-se em pacientes que aplicarem calor local ou garrafas de água quente em tumores metastáticos e primários dolorosos.

A pigmentação, causada pela melanina, pode desaparecer com o tempo ou pode ser permanente. A erupção deve ser diferenciada do livedo reticular, que ocorre com doenças como a vasculite leucocitoclástica. O livedo reticular é uma pigmentação roxa avermelhada, provavelmente causada por fluxo sanguíneo restrito através do plexo venoso horizontal. A cor persiste, mas não ocorre hiperpigmentação marrom.



Figura 19-40 Eritema *ab igne*. Hiperpigmentação marrom reticular que se desenvolve em áreas cronicamente expostas ao calor. Uma almofada de aquecimento utilizada por vários meses produziu a erupção aqui descrita.

Capítulo 20

Tumores Benignos da Pele

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- Queratose seborreica
- Estucoqueratoses
- Papilomas cutâneos (acrocórdons) e pólipos
- Dermatose papulosa nigra
- Corno cutâneo
- Dermatofibroma
- Cicatrizes hipertróficas e queloides
- Queratoacantoma
- Nevo epidérmico
- Nevo sebáceo
- Condrodermatite nodular da hélice
- Cisto epidérmico
- Cisto pilar (triquilemal)
- Hiperplasia sebácea senil
- Siringoma

QUERATOSE SEBORREICA

A queratose seborreica (QS) e os nevos são as neoplasias cutâneas benignas mais comuns. As QSs são de origem desconhecida e não apresentam potencial maligno. O profissional deve se familiarizar com todas as características e variantes dessas lesões, para poder diferenciá-las das outras lesões e para prevenir procedimentos destrutivos desnecessários. As QSs podem ser retiradas rapidamente e de modo simples; se o procedimento for corretamente executado, curam deixando pouca ou nenhuma cicatriz. A maioria das pessoas desenvolve pelo menos uma QS em algum momento de suas vidas. As QSs aparecem em uma proporção significativa de indivíduos com menos de 30 anos de idade. O termo queratose senil não é mais considerado adequado para denominar essas lesões. Na maioria dos indivíduos, o número de lesões é inferior a 20, mas pode haver inúmeras lesões. Elas podem ocorrer em qualquer superfície pilificada, na face, tronco, extremidades e genitais. Essas lesões não ocorrem nos lábios, nas palmas ou nas plantas. Os pacientes referem-se a essas lesões como verrugas, mas na realidade as QSs não contêm papilomavírus humanos.

CARACTERÍSTICAS DA SUPERFÍCIE. A superfície das QSs pode ser tanto lisa com pequenas pérolas arredondadas quanto áspera, seca e com rachaduras. As QSs são nitidamente circunscritas e variam de 0,2 cm a mais de 3 cm de diâmetro. Elas parecem estar aderidas à superfície cutânea, mas na verdade ocorrem totalmente no interior da epiderme. As características da superfície variam com a idade da lesão e sua localização. As lesões localizadas nas extremidades são frequentemente sutis, planas ou minimamente elevadas, e são ligeiramente escamosas, com linhas cutâneas acentuadas. As lesões na face e no tronco variam consideravelmente em aparência, mas as características comuns a todas elas são as bordas bem circunscritas, a aparência aderida e a cor variável entre castanho, marrom e preto (Figs. 20-1, 20-2 e 20-5 a 20-8). Quando a borda é irregular e denteada, a QS lembra um melanoma maligno.

Com superfície lisa ou áspera. As características da superfície mostram uma variação considerável (Figs. 20-3 e 20-4). Tumores com superfície lisa, com formato abobadado, apresentam pérolas de queratina brancas ou pretas, têm 1 mm de diâmetro e se encontram enraizadas na superfície. Essas pérolas córneas são facilmente visualizadas com uma lupa. A presença de cistos córneos na superfície ajuda a confirmar o diagnóstico de uma QS. Os cistos córneos também são encontrados na superfície de alguns nevos dérmicos. As QSs com superfície áspera são as mais comuns. Elas são caracterizadas por abóbadas achatadas, com formato oval a redondo, com uma superfície granular ou irregular que se esmigalham quando manipuladas.

QUERATOSE SEBORREICA

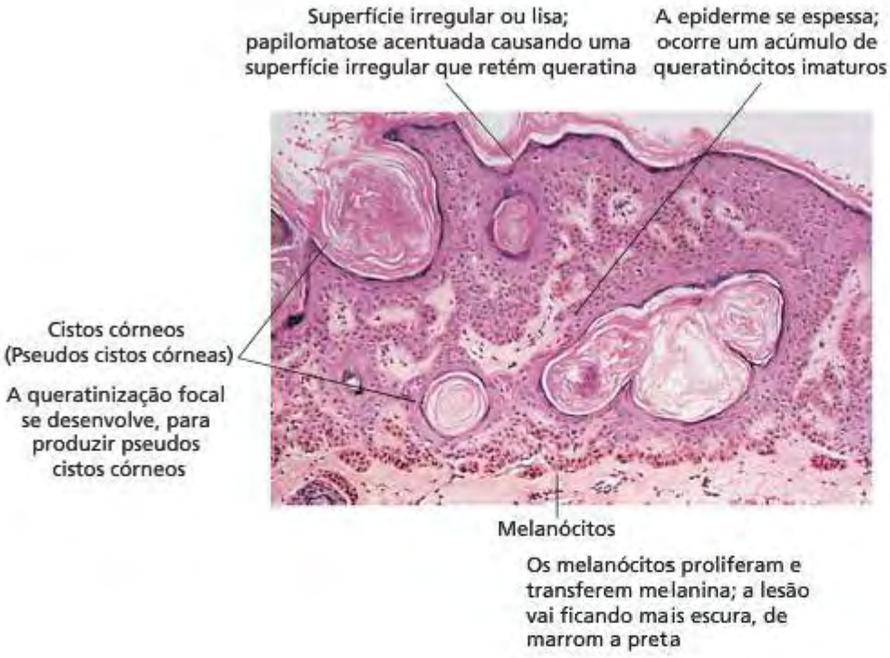


Figura 20-1 Seção transversal mostra a inclusão de pseudos cistos córneos



Figura 20-2 As lesões são muito comuns no dorso; um indivíduo pode ter inúmeras lesões nas regiões do dorso expostas ao sol e nenhuma lesão nas nádegas.

QUERATOSE SEBORREICA - LESÕES SUPERFICIAIS RUGOSAS



Plana; algumas escamas; cor clara



A altura aumenta; a lesão parece "colada" à superfície; fica mais escura



Aparecem rachaduras profundas na superfície; a queratina pode ser descamativa; marrom ou preta





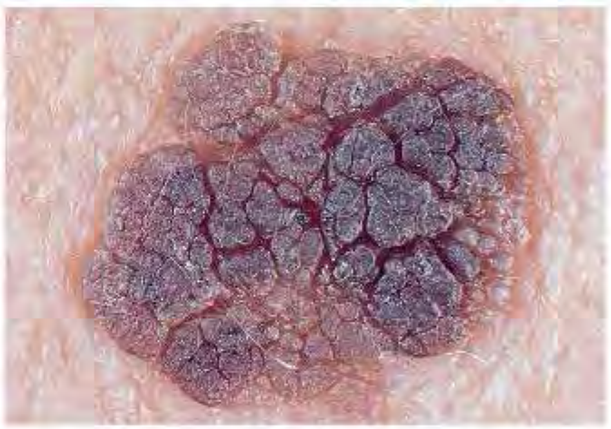




Figura 20-3

QUERATOSE SEBORREICA — LESÕES SUPERFICIAIS LISAS

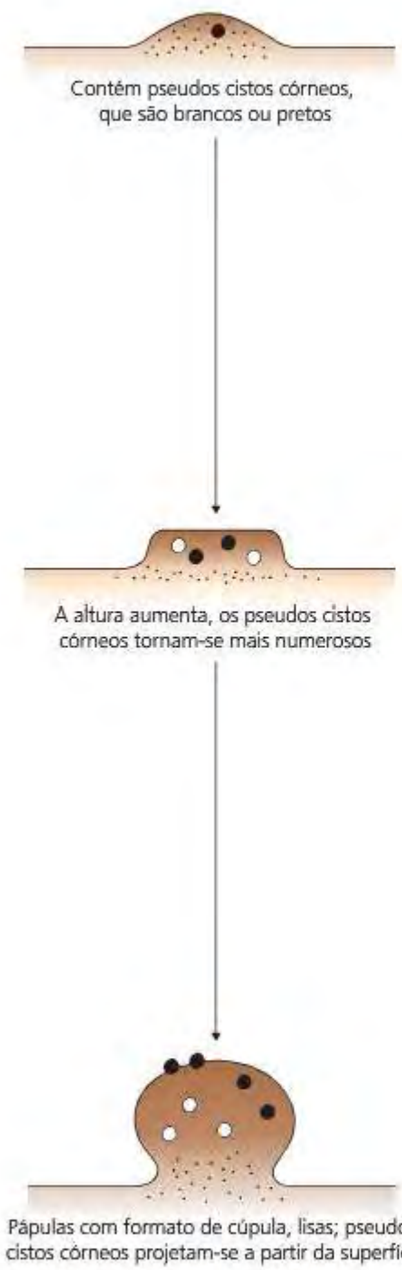




Figura 20-4

DERMATITE SEBORREICA



Figura 20-5 Lesões muito grandes podem se formar ao longo da linha de implantação dos cabelos e nas têmporas. As lesões planas são geralmente marrons.



Figura 20-6 As lesões mais espessas podem se tornar marrom-escuras ou pretas.



Figura 20-7 As lesões são comumente encontradas sob as mamas. A maceração pode causar queratose e as lesões podem tornar-se vermelhas e irritadas.



Figura 20-8 A exposição à luz solar causa queratose no dorso da mão em indivíduos predispostos.

DERMATOSE SEBORREICA *VERSUS* MELANOMA MALIGNO. Muitos pacientes se apresentam com QSs escuras, irregulares, algumas vezes irritadas, e ficam preocupados com a possibilidade de que sejam melanomas. As QSs podem apresentar muitas das características de um melanoma maligno, incluindo uma borda irregular e pigmentação variável (Figs. 20-9 a 20-12). As principais características para o diagnóstico diferencial referem-se à superfície da lesão. Os melanomas têm uma superfície lisa, que varia em elevação e em cor, densidade e tonalidade. As QSs conservam um aspecto uniforme em toda sua superfície. O exame com uma lupa é muito útil. Muitas QSs ocorrem em áreas de exposição solar.

PRECISÃO DIAGNÓSTICA. Quando um diagnóstico clínico de QS é feito com segurança, a lesão é frequentemente deixada sem tratamento ou é utilizado um método de remoção destrutivo. A precisão diagnóstica deve ser alta para justificar tais práticas, já que não fornecem material para a confirmação histopatológica. Uma precisão diagnóstica superior a 99% foi estabelecida por dermatologistas em um estudo. Uma precisão diagnóstica extremamente alta, superior a 99%, justifica a prática clínica habitual. Uma biopsia deve ser realizada em casos de dúvida no diagnóstico. Envie para exame histológico todas as amostras que tenham sido retiradas.

LESÃO QUE IMITA UM MELANOMA



Figura 20-9 Existe variação na pigmentação, e a margem é irregular e chanfrada, mas a superfície é regular com queratina densa.



Figura 20-10 Essa lesão irregular preta lembra um melanoma. A pérola córnea branca incluída na superfície (*seta*) sustenta o diagnóstico de queratose seborreica.



Figura 20-11 Essa lesão plana apresenta muitas características de um melanoma com disseminação superficial. As cores são variáveis, e a área branca parece uma área de regressão tumoral.



Figura 20-12 Uma visão ampliada mostra diversos pseudos cistos córneos (*seta*) que são tipicamente encontrados na queratose seborreica e raramente estão presentes no melanoma.

QUERATOSE SEBORREICA IRRITADA. Embora geralmente assintomática, as QSs podem ser fonte de prurido, principalmente em indivíduos idosos, que apresentam tendência a manipular inconscientemente essas lesões que protraem. A irritação pode ser agravada pelo roçar das roupas ou devido à maceração em áreas intertriginosas, como, por exemplo, nas mamas e na virilha. Quando inflamadas, as QSs tornam-se ligeiramente inchadas e apresentam uma erupção avermelhada e irregular na pele circundante. Prurido e eritema podem então aparecer espontaneamente em outras QSs que não tenham sido manipuladas (Figs. 20-13 e 20-14) e nas áreas sem QSs. Um halo de eczema pode aparecer ao redor das QSs; a margem inflamada é vermelha e escamosa e pode representar uma forma localizada de dermatite numular (em formato de moeda). O único tratamento é aplicar esteroides tópicos ou remover todas as lesões inflamadas. Caso a inflamação persista, a QS perde a maior parte de suas características normais e torna-se uma massa exsudativa vermelha e brilhante, com superfície friável que coça intensamente e lembra um melanoma em estado avançado ou um granuloma piogênico.

QUERATOSE SEBORREICA IRRITADA — LOCALIZADA





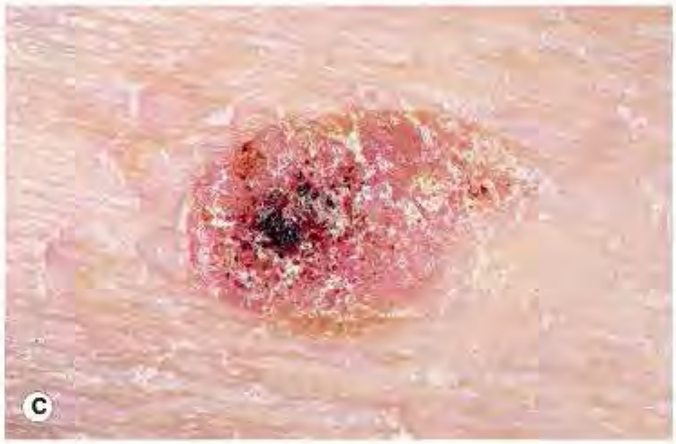






Figura 20-13 Queratose seborreica irritada — localizada. **A,** A maior parte das lesões é solitária, mas muitas queratoses podem se tornar inflamadas subitamente. **B,** Inflamação mínima na base. **C,** As características superficiais são menos distintas à medida que a inflamação se intensifica. **D,** Escamas densas e crostas dificultam a observação das características diagnósticas. **E,** Essa massa vermelha e exsudativa perdeu todas as características diagnósticas e lembra um granuloma piogênico ou melanoma.

QUERATOSE SEBORREICA IRRITADA — GENERALIZADA



Figura 20-14 Queratose seborreica irritada. Uma lesão única pode tornar-se inflamada e progredir para formar um anel periférico de eritema. Outras lesões, em pequeno ou grande número, então se tornam inflamadas, e a vermelhidão e o inchaço podem se estender a áreas amplas da superfície da pele. Tentativas de controlar a erupção com esteroides orais ou esteroides tópicos potentes são muitas vezes apenas parcialmente eficazes. Uma abordagem é tratar o paciente com esteroides tópicos do grupo II e realizar a oclusão da lesão (Cap. 2). Uma vez que a inflamação esteja controlada, a queratose deve ser destruída. A aplicação de várias sessões de crioterapia pode ser eficaz.

SINAL DE LESER-TRÉLAT (QUERATOSE SEBORREICA ERUPTIVA COMO UM SINAL DE CONDIÇÃO MALIGNA INTERNA). O aparecimento súbito ou o aumento súbito do número e do tamanho das QSs na pele não inflamada foi descrito como um sinal da presença de condição maligna interna (Fig. 26-23).

TRATAMENTO. As lesões são removidas com finalidade estética ou para eliminar uma fonte de irritação. Como esses crescimentos ocorrem inteiramente no interior da epiderme, a excisão com bisturi é desnecessária. Eles são facilmente removidos com criocirurgia ou curetagem. As lesões a serem curetadas são primeiramente anestesiadas com Xilocaína® introduzida com uma agulha. Com múltiplos movimentos, uma cureta pequena é tracionada suavemente através da lesão (Cap. 27). As QSs na face ou em outras áreas com pouco suporte subjacente podem ser amolecidas antes da curetagem com o eletrocautério. A solução de Monsel controla o sangramento, e a ferida permanece exposta até a reparação. Algumas lesões estão fixadas firmemente à pele e resistem à curetagem; outras se localizam em regiões difíceis de serem curetadas, como as pálpebras, por exemplo. Essas lesões podem ser dissecadas com tesouras curvas, com extremidade romba. A criocirurgia é efetiva para as QSs delgadas, mas o aparecimento de hiperpigmentação ou hipopigmentação pós-tratamento é um possível efeito colateral.

ESTUCOQUERATOSES

As estucoqueratoses, algumas vezes denominadas "cracas", são lesões verrucosas, papulosas, comuns, que passam quase despercebidas na parte inferior das pernas (Fig. 20-15), principalmente ao redor da região do tendão de Aquiles, no dorso do pé e nos antebraços de indivíduos idosos. As lesões fixas, redondas, muito secas, de 1 a 10 mm são consideradas pela maioria dos pacientes simplesmente como manifestações de pele seca. A escama da superfície seca é facilmente removida intacta da pele, sem sangramento, mas recorre pouco tempo depois disso. As lesões podem ser removidas com curetagem ou criocirurgia.



Figura 20-15 Estucoqueratoses. Lesões com formação de escamas, pequenas, múltiplas, em uma localização típica.

PAPILOMAS CUTÂNEOS (ACROCÓRDONS) E PÓLIPOS

PAPILOMAS CUTÂNEOS. Os papilomas cutâneos são tumores comuns, encontrados em aproximadamente 25% dos homens e das mulheres. Eles ocorrem mais frequentemente e em maior número em pacientes obesos. A área afetada com mais frequência é a axila (48%), seguida pelo pescoço (35%) e pela região inguinal. A maioria dos portadores (71%) não tem mais de três papilomas cutâneos por localização. Eles podem começar na segunda década de vida, com um aumento constante na frequência até a quinta década; acima dessa idade não existe um crescimento adicional. Os papilomas cutâneos começam como uma minúscula excrescência oval, da cor da pele ou marrom, fixa por um pedículo curto que pode ser largo ou estreito (Figs. 20-16 a 20-19). Com o passar do tempo, o tumor pode aumentar para até 1 cm, à medida que o pedículo torna-se longo e estreito. Roupas e joias podem irritar bastante esses tumores, uma queixa frequente dos pacientes. Os pedículos são facilmente removidos através de excisão com tesoura ou com um leve toque do eletrocautério. A anestesia local geralmente não é necessária.

PÓLIPOS. Pólipos cutâneos apresentam um pedículo estreito e longo e a extremidade larga (Figs. 20-20 a 20-22). Algumas vezes, eles ficam torcidos e isso compromete o suprimento sanguíneo. As lesões, então, se tornam marrom-escuras ou pretas. Essa mudança súbita é alarmante para os pacientes (Fig. 20-22). Crescimentos polipoides podem ser pólipos cutâneos, nevos ou melanomas. Os pólipos são encontrados nas pálpebras (Fig. 20-16), virilha, axila ou em qualquer ponto da superfície cutânea, exceto nas palmas e nas plantas.

PÓLIPOS CUTÂNEOS E PÓLIPOS COLÔNICOS. Uma série de artigos afirma a existência de uma associação entre os pólipos cutâneos e os pólipos adenomatosos. Um estudo que incluiu 150 pacientes consecutivos, submetidos à colonoscopia, concluiu que os pólipos cutâneos como marcadores de neoplasias do cólon são insuficientes para justificar a necessidade de um exame endoscópico.

PAPILOMAS CUTÂNEOS E PÓLIPOS

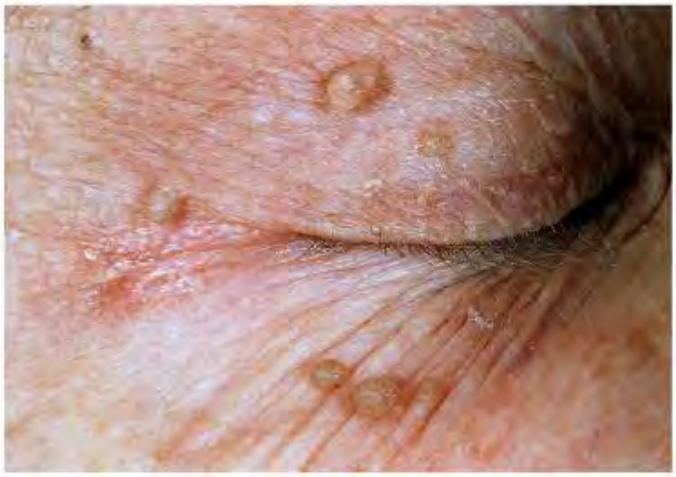


Figura 20-16 Pólipos e papilomas cutâneos estão frequentemente presentes sobre as pálpebras.



Figura 20-17 Os papilomas cutâneos são comumente encontrados nas axilas. Existe grande variação no número de lesões.



Figura 20-18 Múltiplas excrescências ovais, pretas, redondas, fixadas por um pedúnculo curto, amplo ou estreito.



Figura 20-19 Os papilomas cutâneos podem ser numerosos na região inguinal. A obesidade predispõe a esse padrão de agrupamentos densos.



Figura 20-20 Uma massa polipoide com um pedúnculo longo e estreito. Alguns nevos têm aparência idêntica.



Figura 20-21 Os pólipos possuem um pedúnculo longo e uma extremidade ampla. Uma biopsia mostrou que essa lesão era um nevo intradérmico.



Figura 20-22 Pólipo infartado. A torção do pedúnculo pode comprometer o suprimento sanguíneo. As lesões tornam-se preto-azuladas em horas a dias.

DERMATOSE PAPULOSA NIGRA

Indivíduos melanodérmicos jovens e de meia-idade podem desenvolver múltiplas pápulas na face em formato de abóbada lisa, de cor marrom-escura e medindo de 2 a 3 mm (Fig. 20-23), em uma distribuição relacionada à exposição solar. A média de idade de surgimento é 22 anos. Existe uma predominância entre os pacientes do sexo feminino e uma predisposição familiar. Essas lesões provavelmente representam um tipo de queratose seborreica. Os pacientes que desejarem a remoção dessas lesões devem ser informados que uma cicatriz hipopigmentada, branca, poderá ocorrer. A resposta do paciente deve ser determinada, realizando-se a curetagem ou congelamento de uma ou duas lesões e deixando-as cicatrizar completamente. Pode-se aplicar EMLA (uma mistura de lidocaína a 2,5% e prilocaína a 2,5%) sob oclusão por 30 minutos para anestesiar a região antes da realização de eletrodessecação das lesões superficiais da pele.



Figura 20-23 Dermatose papulosa nigra. As lesões começam após a puberdade nos indivíduos melanodérmicos, e lentamente aumentam em número. As lesões são pápulas marrom-escuras que ocorrem na região malar da face e na região frontal.

CORNO CUTÂNEO

O termo corno cutâneo refere-se a uma projeção cônica e dura, composta de queratina e lembrando um chifre de animal. Ocorre na face, orelhas e mãos (Fig. 20-24) e pode se tornar muito longo. Verrugas, QSs, queratose actínica e carcinoma de células escamosas podem reter queratina e produzir espessamentos córneos. Criocirurgia, excisão local com tesoura ou excisão cirúrgica são formas de tratamento indicadas.



Figura 20-24 Corno cutâneo. Uma biopsia mostrou que essa lesão era uma queratose actínica.

DERMATOFIBROMA

Os dermatofibromas são lesões assintomáticas a levemente pruriginosas, benignas e comuns que ocorrem mais frequentemente em mulheres. Variam em número de 1 a 10 e podem ser encontradas em qualquer ponto nas extremidades e no tronco, mas tendem a ocorrer com mais frequência na superfície anterior das porções inferiores das pernas. Os dermatofibromas podem não ser tumores; em vez disso, eles podem representar uma reação fibrosa a um traumatismo, a uma infecção viral ou a uma picada de inseto. Manifestam-se como crescimentos duros, algumas vezes escamosos, róseo-amarronzados, levemente elevados e medindo de 3 a 10 mm, que se retraem sob a superfície da pele durante as tentativas de comprimi-los e elevá-los com o polegar e o dedo indicador (Figs. 20-25 a 20-28). Dermatofibromas múltiplos (ou seja, em número superior a 15) são muito raros, mas foram relatados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com e sem terapia imunossupressora. O exame dermatoscópico mostra uma placa central similar a uma cicatriz branca e uma rede delicada de pigmentos na periferia (Fig. 20-27).

TRATAMENTO. Alguns pacientes reclamam da cor da lesão e, portanto, solicitam sua excisão. Essas lesões são mais comumente encontradas nas porções inferiores das pernas, onde excisões elípticas fechadas por suturas podem resultar em cicatrizes amplas, de aparência desagradável. Uma alternativa é raspar a superfície marrom com uma lâmina cirúrgica nº 15 e deixar a ferida granular e reepitelizar. A área cicatrizada permanece endurecida porque uma porção do tecido fibroso foi mantida. A coloração marrom pode voltar a aparecer em algumas lesões. A criocirurgia conservadora também pode eliminar a cor e parte do tumor.



Figura 20-25 As lesões precoces apresentam uma borda bem definida, com uma superfície vermelha irregular. Pode ocorrer pigmentação marrom na periferia após meses ou anos. A pigmentação pode se estender para a lesão, mas quase nunca alcança o centro. Os pacientes frequentemente suspeitam da presença de melanoma nesse estágio.



Figura 20-26 Uma lesão típica na parte inferior da perna, ligeiramente elevada, redonda e hiperpigmentada, com uma superfície escamosa.



Figura 20-27 Dermoscopia (Cap. 22) revela um centro branco rendado, circundado por um reticulado uniforme.



Figura 20-28 Sinal de retração. Os dermatofibromas retraem sob a pele durante as tentativas de comprimi-los e elevá-los.

CICATRIZES HIPERTRÓFICAS E QUELOIDES

Ferimentos ou cirurgias em um indivíduo predisposto podem resultar em uma cicatriz anormalmente grande. Uma cicatriz hipertrófica é inadequadamente grande, mas permanece restrita ao local da ferida e regride com o passar do tempo; um queloide se estende além das margens do ferimento (Figs. 20-29 a 20-32) e geralmente é constante e estável, sem qualquer tendência a desaparecer. As cicatrizes hipertróficas podem regredir com o passar do tempo e ocorrem mais precocemente após um traumatismo (geralmente em um prazo de 4 semanas); as cicatrizes queloidianas podem se desenvolver mais tarde, mesmo anos depois do evento desencadeador. Existem diferenças histológicas entre as cicatrizes hipertróficas e os queloides. Grandes feixes de colágeno encontram-se nas cicatrizes queloidianas, mas não nas cicatrizes hipertróficas. Os queloides são frequentemente sintomáticos, e as queixas se originam devido à sensibilidade, dor e hiperestesia, principalmente nos estágios mais iniciais do desenvolvimento. Os queloides são mais comuns nos ombros e no tórax, mas podem ocorrer em qualquer ponto da superfície cutânea. Os indivíduos melanodérmicos são mais suscetíveis e, algumas vezes, são vítimas de queloides faciais. Alguns pacientes com acne cística da região dorsal e do tórax desenvolvem inúmeras cicatrizes queloidianas.



Figura 20-29 Queloide. Queloides imensos podem se formar nos lóbulos auriculares após qualquer procedimento cirúrgico.



Figura 20-30 Os queloides formam-se em indivíduos predispostos em seguida à acne cística.



Figura 20-31 Os queloides no tórax e extremidades são elevados, com uma superfície plana. A base é mais larga que a parte superior.



Figura 20-32 Indivíduos melanodérmicos desenvolvem queloides mais comumente nos lóbulos auriculares e na face.

TRATAMENTO. Não existe terapia efetiva de rotina para todos os queloides, mas há uma variedade de métodos de tratamento, incluindo injeção intralesional de esteroides, correção cirúrgica, crioterapia, terapia por compressão e irradiação. Faltam pesquisas de alta qualidade que avaliem tratamentos para os queloides. PMID: 17644502

INJEÇÕES INTRALESIONAIS DE ESTEROIDES. Os mecanismos de ação propostos incluem inibição da síntese de colágenos, inibição do crescimento de fibroblastos queloidianos e a degeneração dos fibroblastos. Lesões estreitas, pequenas e recentes são tratadas com injeções intralesionais de corticosteroides a cada 2 a 4 semanas. Os queloides iniciais apresentam tecido conjuntivo proliferativo mais macio e têm uma tendência maior a melhorar com injeções intralesionais do que as lesões inativas mais antigas. Quando a lesão encolhe para próximo da superfície cutânea, a frequência e a concentração de injeções devem ser reduzidas para evitar a o sobretratamento e a telangiectasia. Induzir a atrofia com uma injeção intralesional de acetato de triancinolona (Kenalog®) 10 a 40 mg/ml é uma estratégia adequada para a maioria das lesões pequenas; nesses casos, utiliza-se uma agulha calibre 27 ou 30. A concentração de 40 mg/ml é recomendada para a maioria dos pacientes. Um programa comumente empregado é a utilização de acetato de triancinolona administrada em quatro injeções com intervalos de 1 a 4 semanas, e a concentração depende da área superficial da lesão (1 a 2 cm^2, 20 a 40 mg por ciclo; 2 a 6 cm^2, 40 a 80 mg; 6 a 12 cm^2, 80 a 120 mg; com ciclos repetidos, se necessário).

Para distribuir a suspensão uniformemente, a triancinolona deve ser injetada à medida que se introduz a agulha continuamente. As partículas de esteroide que não foram dispersas adequadamente permanecem visíveis como flocos brancos no tecido cicatricial. A pressão de injeção deve ser firme, até que a lesão fique esbranquiçada. A criocirurgia leve antes da injeção facilita o processo. O nitrogênio é aplicado brevemente por 2 a 4 segundos até que a pele congele. O queloide é infiltrado 10 a 15 minutos mais tarde. Isso permite uma melhor dispersão do esteroide e minimiza a deposição ao redor do tecido normal circundante. O uso de esteroides intralesionais também resulta em um alívio sintomático.

CIRURGIA E INJEÇÕES INTRALESIONAIS DE ESTEROIDES. A excisão cirúrgica remove a massa de cicatriz e tem o potencial de substituir uma cicatriz de base ampla por uma cicatriz delgada. A remoção cirúrgica isolada está associada a uma taxa de recorrência de 55% a 100%, mas resultados melhores são observados quando esteroides intralesionais são utilizados após a cirurgia. Um programa de tratamento típico envolve acetato de triancinolona nas margens da ferida após a excisão. O tratamento do local cicatrizado é repetido em intervalos de 2 a 4 semanas por 6 meses.

CRIOTERAPIA. A crioterapia pode produzir o achatamento da lesão em alguns pacientes. O dano isquêmico induzido pelo ciclo congelamento-descongelamento leva à anóxia celular, com subsequente necrose tecidual, e deve levar a uma redução no tamanho do queloide. A criocirurgia pode ser mais efetiva em lesões com maior vascularização. As lesões no dorso responderam melhor do que aquelas no tórax.

Lesões com menos de 2 anos de duração respondem melhor. Em cada sessão de tratamento, a lesão como um todo é tratada com dois ou três ciclos de congelamento-descongelamento. As lesões necessitam de 2 a 10 sessões de tratamento. Um creme antibiótico tópico e um curativo são aplicados diariamente, durante o período de 1 mês do processo de cicatrização. Os efeitos colaterais são limitados à hipopigmentação e à atrofia. A crioterapia tem sido utilizada com injeções de corticosteroides. Os pacientes com pele mais escura apresentam um risco maior de hipopigmentação.

FOLHAS DE GEL DE SILICONE. A efetividade das folhas de gel de silicone (p. ex., folhas de gel Epi-Derm, Sil-K, Cica-Care, ReJuveness, DuraSil, Silastic®) e de outros curativos oclusivos para tratar cicatrizes hipertróficas e queloidianas é incerta. Estudos limitados sugerem que pode haver alguns efeitos benéficos. Afirma-se que esses curativos poderiam prevenir a recorrência de queloides após a cirurgia. A folha de gel de silicone é macia, autoadesiva e semioclusiva. O mecanismo de ação é desconhecido; pode agir como uma membrana impermeável que mantém a pele hidratada. As folhas são utilizadas para cobrir toda a cicatriz por períodos de no mínimo 12 horas por dia, e em condições ideais 24 horas durante pelo menos 2 meses. Os efeitos benéficos não estão relacionados à pressão.

RADIOTERAPIA COM CIRURGIA. A radiação após a excisão cirúrgica pode prevenir a recorrência. O tratamento mais frequentemente utilizado é a aplicação superficial de raios X, na dose de 900 cGy ou mais, em frações administradas durante um período de 10 dias após a cirurgia. A radiação é geralmente administrada 24 horas após a cirurgia para inibir os fibroblastos de segunda geração. Deve ser realizada 10 dias após a cirurgia e não apresenta nenhum efeito benéfico adicional quando realizada antes do ato cirúrgico. A taxa de recorrência após a combinação de excisão cirúrgica e irradiação pós-operatória com feixes de elétrons variou de 8% a 71% em diversos relatos. A primeira radioterapia foi realizada em uma média de 2,1 dias após a cirurgia. Os queloides da orelha são considerados diferentes de outros queloides, uma vez que a dose de radiação necessária parece ser inferior e a responsividade celular apresenta uma tendência mais próxima dos fibroblastos normais. Localizações craniofaciais, tais como o pescoço e o lábio superior, também demonstram uma taxa de recorrência nula. Portanto, a irradiação pós-operatória com feixes de elétrons é especialmente efetiva nessas localizações. PMID: 17912085

5-FLUOROURACIL. 5-Fluorouracil (5-FU) (50 mg/ml) aplicado intralesionalmente é utilizado no tratamento de cicatrizes hipertróficas inflamadas, tanto como um agente individual quanto com baixas doses de corticosteroides intralesionais mais terapia a *laser* com corante pulsado. Injeções iniciais frequentes (1 a 3 vezes por semana) mostraram-se mais eficazes com uma frequência decrescente (semanalmente para mensalmente) durante um período de estabilização e resolução das cicatrizes. A combinação de 5-FU e Kenalog® foi mais efetiva e menos dolorosa. A adição da terapia com *laser* com corante pulsado simultaneamente com a terapia por injeção mostrou-se como a alternativa mais efetiva.

LASERS. O *Pulsed Dye Laser* de 585 nm é efetivo na redução dos sintomas e do eritema. Sugere-se a utilização de sessões terapêuticas múltiplas para que se obtenha uma resposta mais evidente.

QUERATOACANTOMA

O queratoacantoma (QA) é um tumor epitelial benigno, relativamente comum, que previamente era considerado uma variante do carcinoma de células escamosas. PMID: 17614793 Sua etiologia é desconhecida. Foram detectadas sequências de DNA de papilomavírus humano nas lesões. É uma doença dos indivíduos idosos (com média de 64 anos de idade), com uma taxa de incidência anual de 104 por 100.000. Não está associada a condições malignas internas. Pode haver uma manifestação sazonal de queratoacantoma, o que sugere que a radiação ultravioleta tem um efeito agudo sobre o desenvolvimento do QA, que pode se desenvolver em locais de traumatismo prévio. Existem diversos relatos de QAs que ocorrem em tatuagens.

Em sua maioria, os casos são do tipo "crateriforme", que cresce rapidamente e, então, sofre regressão espontânea. Menos de 2% pertencem às variantes destrutivas raras, com nenhuma regressão e crescimento invasivo persistente. Estes são denominados queratoacantomas centrífugos marginados e queratoacantomas mutilantes, e podem levar a defeitos graves; esses tipos são muito raros.

A síndrome de Muir-Torre é uma genodermatose autossômica dominante rara que se caracteriza pela presença de pelo menos um tumor de glândulas sebáceas e no mínimo uma condição maligna interna. Os queratoacantomas foram observados em 23% desses pacientes. As neoplasias mais comumente associadas são as colorretais (61%) e as genitourinárias (22%).

Apresentação clínica. O QA inicia-se como uma pápula vermelha em formato de abóbada lisa, que se assemelha ao molusco contagioso. Em algumas semanas, o tumor pode se expandir rapidamente a 1 ou 2 cm e desenvolver uma cratera central preenchida por queratina que é frequentemente recoberta por uma crosta (Fig. 20-33). O crescimento preserva sua superfície lisa, diferente do carcinoma de células escamosas. Quando não tratado, o crescimento da lesão cessa em aproximadamente 6 semanas, e o tumor permanece inalterado por um período indefinido. Na maioria dos casos, a lesão então regride lentamente, em um prazo de 2 a 12 meses, e frequentemente se repara com a formação de uma cicatriz. As extremidades, principalmente as áreas das mãos e braços expostas à luz solar, são os locais mais comuns; o tronco é o segundo local mais comum, mas o QA pode ocorrer em qualquer superfície cutânea, incluindo a região anal. Ocasionalmente, aparecem QAs múltiplos, ou uma lesão única se estende por vários centímetros. Essas variantes resistem ao tratamento e é improvável que sofram remissão espontânea.

DIFERENCIAÇÃO ENTRE O CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS E O QUERATOACANTOMA. O carcinoma de células escamosas (CCE) e o QA são algumas vezes difíceis de serem diferenciados pelo exame histopatológico, uma vez que os aspectos citológicos são similares em ambos os tumores. Muitos dos critérios comumente utilizados para o diagnóstico diferencial entre CCE e QA não são confiáveis. Casos atípicos ou difíceis devem, portanto, ser considerados e tratados como CCE.

TRATAMENTO. Não existem vantagens em se esperar que ocorra a regressão espontânea, uma vez que a maioria dos QAs acaba deixando cicatriz quando cura. Os QAs são tratados clínica ou cirurgicamente, mas podem apresentar recorrência.



Figura 20-33 Queratoacantoma. As lesões são nódulos ou pápulas vermelhas, abauladas, solitárias e lisas. Apresentam um tampão de queratina central. A maioria ocorre nas superfícies da face e do dorso das extremidades superiores expostas ao sol.

CIRURGIA. A eletrodessecação e a curetagem ou a dissecção romba (Fig. 20-34) (Cap. 27) são eficientes e eficazes para lesões menores. A excisão é efetiva para tumores grandes.

METOTREXATO (INJEÇÃO INTRALESIONAL). Após a biopsia ter confirmado o diagnóstico de QA, injeta-se aproximadamente 1 ml de metotrexato (MTX) em uma concentração de 12,5 ou 25 mg/ml, com uma agulha calibre 3 diretamente no tumor remanescente, em intervalos de 2 a 3 semanas, com um total de 1 a 4 sessões de injeção total necessário para a resolução do tumor. Os QAs pequenos são injetados em um único ponto central na base da lesão, enquanto os QAs grandes são injetados nos quatro quadrantes e na base da lesão central. Injeta-se o MTX até que seja alcançado um ponto em que ocorra um clareamento uniforme do tumor. Devido à baixa coesão entre as células tumorais, normalmente podemos observar um extravasamento de aproximadamente 50% do volume total de MTX injetado. Uma taxa de resposta completa de 92% para MTX intralesional para o tratamento primário de tumores QA foi alcançada. *PMID: 17504715* Realize hemogramas completos no momento inicial e após a injeção para avaliar a potencial presença de citopenias induzidas por MTX. A insuficiência renal pode ser considerada uma contraindicação relativa para a terapia com MTX intralesional. A aplicação intralesional de MTX pode ser especialmente útil como um tratamento para pacientes que idosos e debilitados.

QUERATOACANTOMA — PEÇA CIRÚRGICA



A crosta central foi elevada desta lesão por dissecção romba.



A superfície subjacente é lisa e lobulada como uma verruga.

Figura 20-34

5-FLUOROURACIL (TÓPICO). O uso tópico de creme de fluorouracil a 5% (Efudex®), aplicado 3 vezes por dia na fase de crescimento rápido, curou a maioria das lesões em 1 a 6 semanas. Se possível, a crosta central deveria ser removida, para aumentar a penetração do medicamento. O creme é aplicado sobre a lesão e suas imediações, preferivelmente sob oclusão com esparadrapo. O pré-tratamento com ácido salicílico a 6% em gel (Keralyt®) ou creme de ureia para lesões nos antebraços, mãos ou pernas aumenta a penetração do creme de 5-fluorouracil. Lesões na face e nos lábios podem desaparecer em 1 ou 2 semanas, mas são necessárias até 6 semanas para que se obtenha uma resposta em outras áreas.

5-FLUOROURACIL (INJEÇÃO INTRALESIONAL). Excelentes resultados foram relatados com injeções de 5-fluorouracil. Injeta-se a solução não diluída de 5-fluorouracil 50 mg/mL (disponível como injeção de fluorouracil em ampolas de 500 mg/10 mL) no tumor. A quantidade usual é de 0,1 ml a 2 ml, dependendo do tamanho do tumor, injetados tangencialmente nas bordas inclinadas, e então sob o tumor. O extravasamento de 5-fluorouracil a partir da cratera central faz com que as quantidades absorvidas sejam menores que as quantidades injetadas. As injeções são administradas em intervalos de 1 a 4 semanas, dependendo da resposta ao tratamento. A repetição de injeções é adiada se uma lesão estiver sofrendo necrose. Os pacientes devem ser avaliados em intervalos semanais. Essa técnica é especialmente útil para os QAs grandes, em localizações difíceis. A injeção intralesional de 5-fluorouracil pode não ser eficaz para QAs mais antigos, que não estejam proliferando rapidamente. O tempo relatado para a reparação varia de 1 a 9 semanas.

IMIQUIMOD. O tratamento tópico com creme de imiquimod em dias alternados por 4 a 12 semanas ocasionou uma regressão completa em 6 pacientes em dois relatos de casos. Não ocorreram recidivas.

RESINA DE PODOFILINA. A podofilina (20%) em tintura de benzoína composta ou álcool pode curar os QAs. Remova a crosta central e aplique podofilina com uma haste envolta em algodão. Repetir o tratamento a cada 2 semanas, até que a lesão desapareça.

RADIOTERAPIA. Os QAs que são recorrentes após a excisão cirúrgica ou aqueles nos quais a ressecção poderia resultar em deformidade estética podem se beneficiar com a radioterapia (doses totais de 3.500 cGy em 15 seções até 5.600 cGy em 28 seções).

ISOTRETINOÍNA. Pacientes com QAs múltiplos foram tratados com isotretinoína por via oral e acitretina por via oral. *PMID: 17714527* Os pacientes com um QA solitário podem responder a um ciclo curto de isotretinoína. Nove de 12 pacientes alcançaram resolução completa do QA. A duração média da terapia com isotretinoína foi de 6,3 semanas (variando de 10 dias a 12 semanas) em doses de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia.

Uma tentativa inicial do uso de isotretinoína por via oral é uma alternativa à excisão para o tratamento de queratoacantomas grandes, em casos nos quais a remoção do tumor poderia causar deformidade estética considerável.

NEVO EPIDÉRMICO

Os nevos epidérmicos são nevos organoides que se originam das células germinativas pluripotentes na camada basal da epiderme embrionária, tanto na epiderme superficial quanto nas estruturas anexas. PMID: 17651173 Os nevos epidérmicos são classificados de acordo com seus componentes predominantes: nevo sebáceo (glândulas sebáceas), nevo comedônico (folículos pilosos), nevo siringocistadenoma papilífero (glândulas apócrinas) e nevo verrucoso (queratinócitos). O termo *nevo epidérmico* é comumente utilizado para descrever um grupo de harmartomas cutâneos composto de queratinócitos que são inter-relacionados por aspectos clínicos e histológicos comuns. O nevo epidérmico linear ou nevo *unius lateris* (um nevo verrucoide unilateral, linear), nevo verrucoso (um nevo verrucoide localizado) e a ictiose *hystrix* (um nevo do tronco, bilateral, irregular) são alguns dos nomes dados a variantes do nevo epidérmico. O nevo epidérmico verrucoso inflamatório linear (NEVIL) é caracterizado por pápulas inflamatórias, pruriginosas e intensamente eritematosas que ocorrem como bandas lineares ao longo das linhas de Blaschko. Foi relatado como uma manifestação cutânea na síndrome do nevo epidérmico. O termo nevo significa um defeito congênito da pele caracterizado pelo excesso localizado de um ou mais tipos de células. Histologicamente, as células são idênticas ou se assemelham muito às células normais.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Esses crescimentos bem circunscritos estão presentes ao nascer ou aparecem na fase de lactação ou na infância. Os nevos são redondos, ovais ou retangulares; elevados; com extremidade achatada; amarelo-castanho a marrom-escuro; e apresentam uma superfície uniformemente verrucosa ou aveludada, com margens pontiagudas (Figs. 20-35 e 20-37). Eles aparecem mais comumente na cabeça e pescoço; 13% dos pacientes apresentam lesões disseminadas. Blaschko descreveu um sistema de linhas na pele que os nevos lineares costumam seguir. Essas linhas representam um padrão de crescimento e desenvolvimento da pele (Figs. 20-36, 20-38 e 20-39). Os nevos epidérmicos podem se disseminar além de sua distribuição original; a ocorrência de uma progressão adicional é improvável após os últimos anos da adolescência. Os nevos presentes ao nascimento e aqueles na região da cabeça apresentam menor probabilidade de se disseminarem. Apesar de sua aparência incomum e do prurido ocasional, eles geralmente não têm consequências graves. Ocasionalmente, os crescimentos são muito grandes e desfigurantes. Os pacientes com nevos epidérmicos estão sob risco significativo de apresentarem outras anomalias em outros sistemas orgânicos. As anormalidades são de ocorrência mais provável em pacientes com nevos disseminados. Os sistemas mais comumente envolvidos são o esquelético, o neurológico e o ocular.



Figura 20-35 Nevo epidérmico. Uma lesão congênita, que frequentemente é linear, apresenta uma superfície verrucosa ou aveludada, marrom-escura.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO. A raríssima síndrome do nevo epidérmico consiste em nevos epidérmicos extensos associados a anormalidades esqueléticas, oculares, cerebrais e, algumas vezes, cardíacas e renais. As lesões pequenas são esporádicas. Os pacientes não têm uma história familiar de nevos epidérmicos. A maioria dos casos de síndrome do nevo epidérmico ocorre esporadicamente, mas há alguma suspeita de que uma transmissão autossômica dominante pode estar presente. Informe os pacientes que a transmissão genética é possível em casos de nevos epidérmicos grandes, mas que os dados são insuficientes para que se faça uma determinação precisa.

A causa da síndrome do nevo epidérmico é desconhecida. Possíveis explicações são a inadequada migração e desenvolvimento do tecido embrionário ou um erro de desenvolvimento na separação da ectoderme do tubo neural. Pode-se tentar o tratamento com a realização de criocirurgia ou dermoabrasão, mas os crescimentos podem recorrer; a excisão com cirurgia plástica produz os resultados mais confiáveis.

TRATAMENTO. O nevo epidérmico verrucoso inflamatório linear (NEVIL) é tratado para aliviar o desconforto e melhorar a aparência estética. As abordagens terapêuticas relatadas incluem a dermoabrasão, a crioterapia, a terapia com *laser* e a excisão de espessura parcial. A excisão cirúrgica de espessura total é o tratamento definitivo efetivo. O nevo epidérmico verrucoso inflamado pode melhorar com um programa terapêutico que emprega o uso alternado de uma pomada de fluocinonida e uma pomada de tacrolimo a 0,1%.

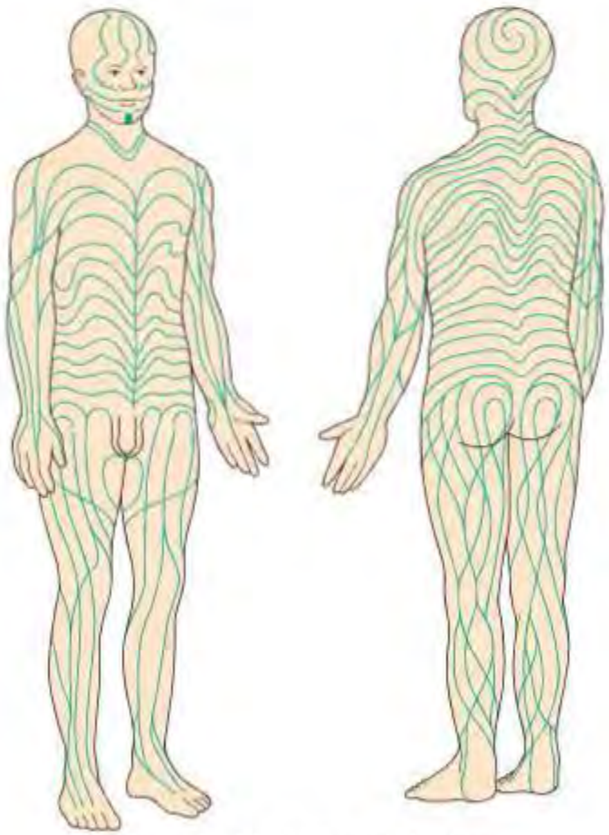


Figura 20-36 Linhas de Blaschko.



Figura 20-37 Nevo epidérmico. Uma lesão larga e plana, que segue a disposição das linhas de Blaschko.



Figura 20-38 Nevo epidérmico. Uma lesão segmentada escura no abdome e nos flancos, que segue a disposição das linhas de Blaschko. O umbigo está localizado no canto inferior esquerdo da fotografia.



Figura 20-39 Nevo epidérmico. Uma lesão de coloração clara no abdome e nos flancos, que segue a disposição das linhas de Blaschko.

NEVO SEBÁCEO

O nevo sebáceo é uma lesão mais comumente encontrada no couro cabeludo, seguido pela região frontal e região retroauricular. O envolvimento do pescoço e do tronco é excepcional. Sendo um nevo de componentes cutâneos epiteliais e não epiteliais, o nevo sebáceo apresenta modificações na morfologia relacionadas à idade. O nevo ocorre isoladamente e é assintomático. Dois terços dos casos estão presentes ao nascer; os outros se desenvolvem na fase de lactação ou na primeira infância. Os homens e as mulheres são igualmente afetados. O raríssimo nevo sebáceo da síndrome de Jadassohn consiste na tríade de um nevo sebáceo linear, convulsões e retardo mental. Uma variedade de malformações congênitas dos sistemas ocular, esquelético, vascular e urogenital foi descrita em associação com o nevo sebáceo. Anormalidades neurológicas foram relatadas em pacientes com nevos sebáceos, mas a incidência é baixa. Recomenda-se que os pacientes com nevos sebáceos passem por uma avaliação neurológica e que sejam realizados exames de imagem em todos aqueles nos quais sejam demonstradas anormalidades clínicas, bem como naqueles pacientes com nevos grandes envolvendo a área central da face.

Em sua maioria, as lesões são esporádicas, mas casos de nevo sebáceo hereditário foram relatados.

EVOLUÇÃO DAS LESÕES. As lesões são ovais a lineares, variando de 0,5 × 1 cm até 7 × 9 cm. A evolução em três estágios da condição nevoide (recém-nascido, puberdade, adulto) ocorre paralelamente à diferenciação histológica natural das glândulas sebáceas normais. As lesões em lactentes e crianças mais novas são espessamentos glabros, céreos, lisos e com poucas papilas (Fig. 20-40). Durante a puberdade, há um desenvolvimento maciço de glândulas sebáceas, com hiperplasia epidérmica no interior das lesões (Fig. 20-41). Nesse estágio, os nevos mudam clinicamente pelo desenvolvimento de uma irregularidade amoriforme verrucosa da superfície coberta com inúmeras pápulas bem agregadas, amarelas a marrom-escuras. Quando essa transformação torna-se evidente, os pais ficam preocupados e procuram atendimento médico. Em aproximadamente 20% dos casos, pode ocorrer uma terceira fase evolutiva com o desenvolvimento de uma neoplasia secundária na massa do nevo.



Figura 20-40 Nevo sebáceo. Uma lesão típica do couro cabeludo de um homem na fase pré-puberal.

TUMORES ORIGINADOS NO NEVO SEBÁCEO. Diversos "tumores nevoides" benignos e malignos podem ocorrer. A excisão cirúrgica profilática durante a infância é frequentemente recomendada. A taxa de tumores malignos é muito baixa. Neoplasias benignas são comuns. O tricoblastoma, e não o carcinoma basocelular , é o tumor folicular mais frequente, mostrando uma predominância surpreendente entre as pacientes do sexo feminino. A maior parte dos tumores ocorre em adultos com mais de 40 anos de idade; portanto, a cirurgia profilática em crianças pequenas apresenta benefícios incertos. O acompanhamento médico é provavelmente suficiente, e mesmo aqueles casos com alterações clínicas frequentemente revelam-se como tumores benignos. As degenerações malignas são relativamente de baixo grau; há relatos de apenas alguns casos de metástase.

TRATAMENTO. A maioria dos tumores ocorre em adultos com mais de 40 anos de idade. Portanto, a cirurgia profilática em crianças pequenas apresenta benefícios incertos. O acompanhamento médico provavelmente é suficiente. A maioria dos casos com alterações clínicas frequentemente são tumores benignos. A excisão com cirurgia plástica é o tratamento mais efetivo. Tentativas de destruição local com eletrocautério ou com criocirurgia podem levar à ocorrência de recidiva.



Figura 20-41 Nevo sebáceo. Uma superfície globular branca indicativa de hiperplasia da glândula sebácea, que ocorre após a puberdade.

CONDRODERMATITE NODULAR DA HÉLICE

Esse transtorno incomum ocorre na superfície lateral da hélice (Fig. 20-42) e ocasionalmente na anti-hélice, um local raramente acometido por outras lesões. Um (ocasionalmente mais de um) nódulo firme de 2 a 6 mm aparece espontaneamente. Subsequentemente, surge uma escama central que não possui o tampão queratinoso como o de um queratoacantoma (Fig. 20-43). A remoção da escama revela uma pequena erosão central. Diferente das margens completamente distendidas de um carcinoma basocelular ou escamoso, os lados dessa massa inclinam-se para baixo, a partir do centro (Fig. 20-44). A pequena massa varia de vermelho fosco a branco e é dolorosa. Durante o estágio ativo, a base pode tornar-se vermelha e inchada; a dor é constante. Uma pressão de qualquer tipo torna-se intolerável. À medida que a massa atinge seu tamanho máximo, sua cor se torna mais clara, mas a lesão permanece sintomática. A causa desse transtorno é desconhecida, mas a exposição crônica à luz solar pode ser um fator. Homens com mais de 40 anos de idade representam 90% dos pacientes.

Histologicamente, a derme apresenta degeneração do colágeno, com tecido de granulação, edema e inflamação.



Figura 20-42 Condrodermatite nodular da hélice. Um nódulo firme, doloroso, com escamação no centro, ocupando um local comumente observado na superfície lateral da hélice.

TRATAMENTO

Manejo clínico. O manejo clínico muitas vezes é insatisfatório. Um travesseiro especial alivia a pressão (Sleep Easy - CNH *Pillow*, Abilene, Texas, EUA). A aplicação intralesional de acetato de triancinolona (10 a 40 mg/ml), 1 vez a cada 2 a 3 semanas, até o desaparecimento da lesão pode ser suficiente. Existe um certo grau de dor persistente durante todo o tratamento. O *laser* de CO_2 pode ser usado para vaporizar os nódulos cutâneos e a cartilagem envolvida. A crioterapia também tem sido utilizada.

Manejo cirúrgico. Um tratamento simples e efetivo é realizar a excisão do nódulo com tesouras, curetar a base e eletrodessecar suavemente, para erradicar todos os focos de inflamação. O sangramento é controlado com solução de Monsel. A ferida apresenta granulação e cicatriza com um defeito (Cap. 27). As recidivas são comuns se todos os locais de inflamação não forem erradicados. Diversas outras técnicas foram descritas.



Figura 20-43 Condrodermatite nodular. Observa-se uma lesão precoce, com uma crosta central no local mais comum, o ápice da hélice.



Figura 20-44 Condrodermatite nodular. Uma lesão de longa duração, com uma borda densa arredondada e uma crosta central.

CISTO EPIDÉRMICO

O cisto sebáceo ou epidérmico comum ocorre primariamente na face, base ou parte posterior das orelhas, tórax e região dorsal, ou em quase qualquer local da superfície cutânea (Figs. 20-45 a 20-48). Crianças com cistos epidérmicos ou pacientes com cistos epidérmicos em áreas pouco comuns como as pernas deveriam levantar a suspeita da presença de síndrome de Gardner (Cap. 26). A parede do cisto é revestida por um epitélio escamoso estratificado que produz queratina. A massa de superfície lisa, protruída e redonda é mobilizável e varia em tamanho de milímetros a vários centímetros. O cisto comunica-se com a superfície através de um canal estreito, e a abertura superficial aparece como um orifício pequeno e redondo, algumas vezes imperceptível, preenchido com queratina (*i. e.*, um tipo de comedão) (Fig. 20-46). Os cistos epidérmicos podem se originar de comedões; tais lesões são superficiais, com um tampão de queratina grande e preto na superfície. Eles são denominados comedões gigantes e são comumente encontrados na região dorsal. Os cistos podem permanecer pequenos por anos ou se desenvolver progressivamente. A ruptura espontânea da parede resulta em exsudação de queratina amarela e mole que vai para a derme. Em seguida, surge uma resposta inflamatória muito intensa, e o material purulento estéril pode fistular e drenar através da superfície ou pode ser reabsorvido lentamente (Figs. 20-45 e 20-49). Se a parede for destruída durante o processo inflamatório, o cisto não irá recidivar.

TRATAMENTO. Assim como os abscessos, os cistos inflamados flutuantes devem ser drenados e removidos. Cistos pequenos são removidos realizando-se uma incisão linear com uma lâmina nº 11 sobre a superfície e, se possível, através do orifício. O material queratinoso mole é expelido através da incisão, e o material remanescente é retirado com uma cureta nº 1. Após o esvaziamento total, uma pressão firme geralmente força a parede do cisto através da incisão, onde ela pode ser mobilizada com o fórceps e separada do tecido conjuntivo com tesouras (essa técnica é ilustrada no Cap. 27). Para controlar o sangramento e a transudação, a ferida é comprimida por vários minutos. Se necessário, as margens da ferida podem ser sobrepostas com *Steri-Strips®*. A excisão é o procedimento de escolha para cistos grandes. Os cistos também podem ser excisados e suturados ou dissecados (Fig. 20-50). A maioria dos clínicos prescreve antibióticos por via oral para cistos epidérmicos rotos, mas essa prática não é necessária na maior parte dos casos.



Figura 20-45 A prega auricular posterior é um local comum para encontrar-se um ou mais cistos epidérmicos. Esta lesão sofreu ruptura e está inflamada.



Figura 20-46 O orifício preenchido por queratina (comedão) que se comunica com a superfície geralmente não é proeminente, como ilustrado aqui.

CISTOS EPIDÉRMICOS



Figura 20-47 Os cistos epidérmicos ocorrem em áreas nas quais as glândula sebáceas são grandes e numerosas, tais como nos lábios genitais.



Figura 20-48 Os cistos epidérmicos são comuns no escroto. As lesões podem encontrar-se em pequeno ou em grande número e variam em tamanho. Algumas têm tamanho superior a 1 cm.



Figura 20-49 Um cisto epidérmico roto leva a uma inflamação intensa e se assemelha a um furúnculo.



Figura 20-50 Um cisto epidérmico que foi dissecado intacto.

CISTO PILAR (TRIQUILEMAL)

Os cistos pilares ocorrem no couro cabeludo e, assim como os cistos epidérmicos, são livremente mobilizáveis. Eles frequentemente são múltiplos e podem se tornar massas grandes (Figs. 20-51 e 20-52). A parede com revestimento epitelial produz queratina de uma qualidade diferente daquela do cisto epidérmico, mas a ruptura da parede cria a mesma reação intensa. O cisto contém camadas concêntricas de queratina seca que, com o passar do tempo, pode tornar-se macerada, mole e pastosa (Fig. 20-53).

TRATAMENTO. Exceto quando em grandes dimensões, os cistos pilares podem ser retirados satisfatoriamente através de uma excisão linear, evitando-se o fechamento por sutura. O seguinte procedimento deve ser utilizado (esse procedimento está ilustrado no Cap. 27):

1. Cortar o cabelo/pelos sobre o cisto e fazer uma incisão linear com 3 a 10 mm.
2. Com pressão firme, expelir o conteúdo e desalojar os fragmentos remanescentes com uma cureta nº 1.
3. Pressionar firmemente a cureta contra a parede interna do cisto e movimentá-la para frente e para trás, para descolar o cisto das áreas circundantes. A parede é firme e apresenta uma superfície brilhante, lisa, facilmente separada do tecido conjuntivo.
4. Segurar a borda cortada do cisto com fórceps e, enquanto se aplica uma pressão contínua sobre os lados da ferida, separar o cisto do tecido conjuntivo de suporte com um instrumento rombo de dissecção, como, por exemplo, uma pinça de Schamberg ou tesouras com extremidades rombas. O cisto irá literalmente saltar para fora da ferida.
5. Para controlar o sangramento, aplicar pressão firme por 5 minutos. Curativos e bandagens são desnecessários.



Figura 20-51 Cisto pilar. Uma massa cística livremente móvel no couro cabeludo. Comunicação com a superfície raramente é observada.



Figura 20-52 Cisto pilar. Esse cisto muito grande é mais proeminente do que a maior parte das lesões. A expansão do cisto destruiu folículos pilosos.



Figura 20-53 Cisto pilar. O cisto sofreu ruptura espontânea e está eliminando seu conteúdo cístico amorfo sobre a superfície da pele.

HIPERPLASIA SEBÁCEA SENIL

A hiperplasia sebácea senil consiste em pequenos tumores compostos por glândulas sebáceas aumentadas de volume. Inicialmente, são pápulas ligeiramente elevadas, amarelo-claras; com o passar do tempo tornam-se amarelas, de formato abobadado e umbilicadas (Fig. 20-54). A hiperplasia sebácea senil com telangiectasia pode ser confundida com um carcinoma basocelular. Contudo, o exame cuidadoso da superfície com uma lupa manual mostra uma distribuição casual dos vasos sobre a superfície do carcinoma basocelular, enquanto os vasos na hiperplasia sebácea ocorrem somente nos vales entre os pequenos lóbulos amarelos. As lesões ocorrem após os 30 anos de idade em 25% da população e, gradualmente, tornam-se mais numerosos. Não existe relação entre o tipo de pele e a ocorrência dessas lesões. Elas são comumente encontradas na região frontal, bochechas, pálpebra inferior, nariz e, raramente, na vulva. A etiologia ainda não foi esclarecida; a exposição crônica à luz solar não é uma causa provável.

TRATAMENTO. O tratamento consiste na remoção da porção elevada da pápula. Forma-se uma cicatriz fissurada se toda a estrutura for removida com uma cureta. A porção superficial da lesão pode ser removida através de excisão por raspagem ou pode ser destruída com eletrocirurgia intralesional ou superficial conservadora. Ácido bicloroacético pode ser usado para o tratamento. Uma quantidade mínima de ácido é aplicada cuidadosamente sobre a superfície com uma haste aplicadora de madeira. Inicia-se uma sensação de ardência, que permanece por 24 horas. Pomada de polisporina é aplicada 2 vezes por dia, por 1 semana. A área tratada forma uma crosta, cicatriza com eritema residual e vai ficando mais clara com o passar do tempo. Existem relatos de pacientes que apresentam inúmeras lesões. A maior parte das lesões regride após um tratamento com três pulsos de *Pulsed Dye Laser* de 585 nm.

A isotretinoína por via oral em doses muito baixas (10 a 20 mg por dia) é extremamente eficaz para pacientes com diversas lesões Todas as lesões desaparecem em um prazo de 2 semanas, mas recidivam depois da suspensão da medicação. Os pacientes frequentemente podem manter o controle com doses baixas de isotretinoína (p. ex., 10 mg, 1 ou 2 vezes por semana). Especula-se que o tratamento mais longo (superior a 12 semanas) poderia resultar em fibrose perifolicular na região previamente ocupada pela glândula sebácea e isso poderia provocar remissão a longo prazo. O tratamento ideal e os esquemas posológicos não foram estabelecidos. Baixas doses intermitentes de isotretinoína podem ser a melhor abordagem. A terapia com isotretinoína a longo prazo pode estar associada a muitos efeitos colaterais.



Figura 20-54 **A,** Hiperplasia sebácea senil (bochecha). Várias lesões estão presentes na região frontal e bochechas. **B,** Um tipo de lesão mostra umbilicação central. **C,** Outro tipo apresenta uma coleção de glóbulos branco-amarelados. Pequenos vasos sanguíneos ocorrem entre os lóbulos. Compare essa lesão com os vasos sanguíneos da superfície irregular em um epitelioma basocelular.

SIRINGOMA

Siringomas são tumores do ducto sudoríparo compostos de pequenas pápulas dérmicas firmes e de coloração avermelhada (Figs. 20-55 a 20-57) que ocorrem nas pálpebras inferiores e, menos comumente, na região frontal, tórax, abdome e vulva. As lesões podem se desenvolver em qualquer idade, mas inicialmente se manifestam com mais frequência durante a terceira e a quarta décadas de vida e depois se tornam lentamente mais numerosas. Os tumores não apresentam potencial maligno. Elas podem ser removidas por razões estéticas através de eletrodessecação e curetagem ou podem ser excisadas pela elevação suave da pequena massa com fórceps ou com o bisel curvo de uma agulha calibre 25, e podem ser cortadas com tesouras curvas ou raspadas com uma lâmina de bisturi nº 11. Deixa-se a ferida oval cicatrizar por segunda intenção.



Figura 20-55 Siringoma. Pápulas redondas amarelo-claras e com extremidade plana são mais comumente encontradas nas pálpebras inferiores.



Figura 20-56 Siringoma na pálpebra inferior de uma mulher jovem.



Figura 20-57 Siringoma. As lesões são encontradas menos frequentemente no tórax, axilas, abdome, pênis e vulva.

Capítulo 21

Tumores Cutâneos Não Melanoma Pré-malignos e Malignos

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- Carcinoma basocelular
- Ceratose actínica
- Carcinoma de células escamosas *in situ*
- Doença de Bowen
- Eritroplasia de Queyrat
- Ceratose arsenical e outras doenças cutâneas arsenicais relacionadas
- Carcinoma de células escamosas
- Leucoplasia
- Carcinoma verrucoso
- Linfomas cutâneos primários
- Linfomas cutâneos de células T
- Doença de Paget da mama
- Doença de Paget extramamária
- Metástase cutânea

CARCINOMA BASOCELULAR

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia cutânea maligna invasiva mais comumente encontrada em seres humanos. A queixa mais comum relatada é uma ferida com sangue ou com crosta que cicatriza e reaparece. Infelizmente, existe uma tendência a considerar o CBC como não maligno porque o tumor raramente sofre metástase. O CBC avança por extensão direta e destrói o tecido normal. Se não tratado ou tratado inadequadamente, o câncer pode destruir todo o lado da face ou penetrar pelo tecido subcutâneo para o osso ou cérebro.

CARCINOMA BASOCELULAR *VERSUS* CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS. O CBC e o carcinoma de células escamosas (CEC) são apresentados como cânceres cutâneos não melanoma. Uma gama de diferenças existe entre esses dois tumores (Tabela 21-1). A relação com a radiação ultravioleta (UV) é mais forte para o CEC. Os CECs da cabeça e do pescoço ocorrem nas áreas que recebem radiação máxima. A distribuição do CBC sobre a face não corresponde bem às áreas de máxima exposição. Muitos CBCs ocorrem em locais protegidos do sol, como o canto interno dos olhos e atrás das orelhas. Aproximadamente 33% de todos os CBCs ocorrem em áreas da pele que recebem pouca ou nenhuma radiação e, diferentemente dos CECs, eles são incomuns no dorso das mãos e nos antebraços. Um aumentado grau de enrugamento é associado a uma redução progressiva no risco de um CBC.

LOCALIZAÇÃO. Oitenta e cinco por cento de todos os CBCs aparecem na região da cabeça e do pescoço; 25% a 30% ocorrem sobre o nariz somente, o local mais comum. O CBC raramente é encontrado no dorso das mãos, embora esse local receba uma quantidade significativa de radiação solar. Os tumores também ocorrem em locais protegidos do sol, como as genitálias e os seios. O CBC em negros é raro.

Tabela 21-1 Carcinoma Basocelular *versus* Carcinoma de Células Escamosas

Incidência	Carcinoma basocelular	Carcinoma de células escamosas
Homens	175 por 100.000 Minnesota 849 por 100.000 Austrália	106 por 100.000 no Noroeste do Pacífico 166 por 100.000 na Austrália
Mulheres	124 por 100.000 Minnesota 605 por 100.000 Austrália	30 por 100.000 no Noroeste do Pacífico
Estados Unidos 1999	800.000	200.000
Estados Unidos 1978 Número por 100.000 pessoas-anos	247 (homens) 150 (mulheres)	65 (homens) 24 (mulheres)
Distribuição	Face, cabeça, pescoço: a distribuição não corresponde bem às áreas de exposição máxima ao sol Ocorre em locais relativamente protegidos do sol, tais como canto interno dos olhos e atrás das orelhas Um terço ocorre em áreas que recebem pouca ou nenhuma radiação UV Incomum sobre torso das mãos e sobre os antebraços	Cabeça, pescoço: áreas de irradiação máxima
Idade	20% ocorrem em pacientes mais jovens que 50 anos	Incomum em jovens
Descendência céltica: pele clara, olhos azuis, cabelo vermelho ou claro, inabilidade para o bronzeamento	Baixo risco: os pacientes não possuem marcadores fenotípicos de alto risco	Alto risco
Fator de risco mais importante	Inabilidade para o bronzeamento	Exposição solar cumulativa; o aumento da idade é mais importante do que a capacidade para o bronzeamento
Padrões de exposição ao UV	Exposição ao sol intermitente Exposição solar na infância e adolescência	Exposição cumulativa; exposição solar na infância e adolescência
Outras exposições ambientais		Ulceração crônica e inflamação, dermatite de descamação, estados imunossupressivos, infecção por papilomavírus humano, carcinógenos químicos (produtos de alcatrão de hulha), psoralenos e UVA, arsênico, consumo de cigarro
Risco de desenvolvimento de um câncer de pele não melanoma subsequente do mesmo tipo	O risco cumulativo de 3 anos para um CBC subsequente após um CBC índice é de 44% Os pacientes com CBC são 8 vezes mais propensos a desenvolver outro CBC do que um primeiro CEC O risco cumulativo de 3 anos para o desenvolvimento de um CBC em pacientes com história de um CEC é de 43%	O risco cumulativo de 3 anos de um CEC subsequente após um CEC índice é de 18% O risco de desenvolvimento de um CEC em pacientes com um CBC prévio é de 6%
Genodermatoses	Xeroderma pigmentoso Síndrome do CBC nevoide	Xeroderma pigmentoso Epidermodisplasia verruciforme

Adaptado de Leman JA et al: *Arch Dermatol* 137:1239, 2001 *PMID: 11559224*; e Marcil I, Stern RS: *Arch Dermatol* 136:1524, 2000. *PMID: 11115165*

EPIDEMIOLOGIA. O risco médio durante a vida para caucasianos desenvolverem o CBC é de 30%. O CBC ocorre mais comumente em adultos, especialmente na população mais velha. Pessoas com pele clara, cabelos louros ou ruivos, cor de olhos clara, com pouca capacidade para o bronzeamento (fototipo I) e pele danificada pelo sol possuem risco elevado. A proporção homem para mulher é de 2:1. Mulheres abaixo dos 40 anos de idade excedem os homens em idade correspondente. Quanto mais próximos da linha do Equador viverem os caucasianos, maior o risco de desenvolvimento do CBC.

PATOGÊNESE. O principal fator de risco para o desenvolvimento do CBC é a exposição à luz ultravioleta. A radiação UVB (290 a 320 nm, raios de queimadura) tem um papel mais impor-

tante no desenvolvimento do CBC do que a radiação UVA (320 a 400 nm, raios de bronzeamento). As radiações UVA e UVB danificam o DNA. A exposição à luz não é o único fator; 20% dos CBCs surgem em peles que não se expõem ao sol. Indivíduos com pele clara, cabelos louros ou ruivos, e olhos de cor clara (fototipo I), os quais são suscetíveis a queimaduras solares, possuem o maior risco. Este aumenta com uma quantidade intensa e intermitente de exposição solar quando comparado a uma exposição contínua de igual dose. A incidência em pessoas com pele escura é muito menor.

A incidência de desenvolvimento do CBC em pacientes transplantados é 10 a 100 vezes maior do que na população geral.

Existe um aumento do risco em dez vezes no desenvolvimento de um CBC subsequente 3 anos após o primeiro diagnóstico de CBC. O CBC ocorre em local de trauma prévio, como cicatrizes, queimaduras térmais e ferimentos. O CBC ocorre anos mais tarde em locais tratados com radiação ionizante. O tumor aparece em 3 a 7 meses ou anos mais tarde no local de um ferimento prévio.

Fisiopatologia

Os CBCs surgem dos ceratinócitos basais da epiderme e estruturas adjacentes (p. ex., folículos capilares, dutos sudoríparos écrinos). A radiação UVB danifica o DNA e o seu sistema de reparo altera o sistema imune. O CBC cresce por extensão direta e parece requerer o estroma ao redor para dar suporte ao seu crescimento. Isso pode explicar por que as células não são capazes de sofrer metástase através dos vasos sanguíneos ou linfáticos. O curso do CBC é imprevisível. O CBC pode permanecer pequeno por anos com pouca tendência para o crescimento, particularmente nos mais idosos, ou pode crescer rapidamente ou prosseguir através de pulsos sucessivos de extensão do tumor e regressão parcial.

Características histológicas

As células do CBC se parecem com aquelas da camada basal da epiderme. Elas são basofílicas, têm um núcleo grande e parecem formar uma camada basal por desenvolver uma linha ordenada ao redor da periferia dos ninhos tumorais na derme, uma característica referida como paliçada (Fig. 21-1).

Existem cinco padrões histológicos principais:

1. Nodular (21%): uma massa redonda de células neoplásicas com um contorno periférico bem definido. Paliçada periférica é bem definida (Fig. 21-1).
2. Superficial (17%): contém pontos arredondados de células basais atípicas provenientes da camada basal da epiderme (Fig. 21-2).
3. Micronodular (15%): nódulos pequenos e arredondados de tumor com aproximadamente o tamanho de um bulbo capilar. As ilhas de tumor são redondas e bem demarcadas, e apresentam paliçada periférica.
4. Infiltrativo (7%): as ilhas de tumor variam em tamanho e mostram uma configuração recortada.
5. Esclerodermiforme (1%): numerosas ilhas pequenas e alongadas que contêm umas poucas células que aparecem como cabos ou cordões em um estroma fibroso.

Um padrão misto (dois ou mais padrões histológicos) está presente em 38,5% dos casos.

Tipos clínicos

O CBC ocorre sob muitas formas clínicas diferentes, as quais variam em aparência e potencial maligno.

CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR. O CBC nodular é a forma mais comum. A lesão inicia como uma pápula perolada branca ou rosa e cupuliforme que se assemelha a um molusco contagioso ou um nevo epidérmico (Figs. 21-3 e 21-4). A massa se estende perifericamente. A lesão pode permanecer achatada. A tração da pele circundante acentua a borda perolada. Os vasos telangiectáticos se tornam proeminentes e facilmente reconhecíveis através da fina epiderme à medida que a lesão aumenta. O padrão de crescimento é irregular, forma uma massa oval por meio da qual a superfície pode se tornar multilobular, o centro frequentemente sofre ulceração e sangra, e subsequentemente acumula crosta e escama (Fig. 21-4). Os CBCs-ulcerados foram outrora denominados úlceras terebrantes.

As áreas ulceradas saram e formam cicatrizes e os pacientes frequentemente supõem que a sua condição está melhorando. Esse ciclo de crescimento, ulceração e cicatrização continua até que a massa se estende periférica e mais profundamente; massas de grande tamanho podem ser alcançadas. Os CBCs podem se apresentar como úlceras nas pernas que não cicatrizam. Os espécimes de biopsia devem ser coletados das úlceras nas pernas que

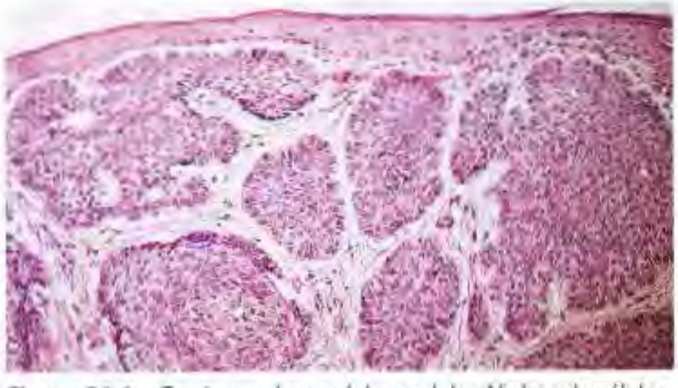


Figura 21-1 Carcinoma basocelular nodular. Ninhos de células basais atípicas são encontrados na derme.

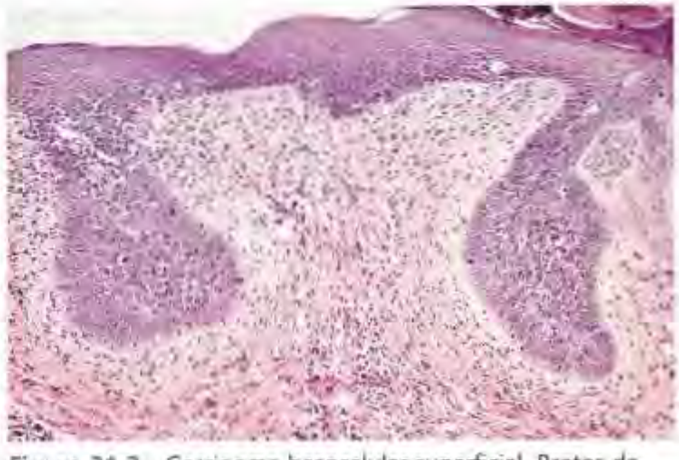


Figura 21-2 Carcinoma basocelular superficial. Brotos de células basais atípicas estendem-se da camada basal da epiderme.

CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR



Apresentação clássica. Uma pápula rosa, branco-perolada com veias telangiectásicas proeminentes.



A lesão não é branco-perolada e se assemelha a um nevo dérmico.



A crosta central ocorre à medida que a lesão cresce. A aparência é similar ao ceratocantoma.



Uma pápula cupuliforme coberta com crosta se assemelha a uma ceratose seborreica irritada.



A tensão na pele ao redor acentua essa lesão pequena e translúcida com telangiectasia na superfície.



As lesões pequenas podem ser perdidas no exame físico.

Figura 21-3

CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR



O centro está ulcerado e coberto com uma crosta.



Essa lesão pareceu ser inflamatória e foi tratada com esteroides tópicos. Após ciclos repetidos de cicatrização e ulceração uma biopsia comprovou o diagnóstico.



Uma úlcera profunda está circundada por um tumor nodular. No passado esse tipo de lesão foi referida como uma úlcera terebrante.



As lesões podem aparecer em qualquer lugar no corpo. Suspeite de um carcinoma basocelular quando uma pequena úlcera na perna não cicatriza após a terapia convencional. Um exame mais cuidadoso revela uma borda nodular.

Figura 21-4

não respondem ao tratamento. A massa de tecido de um CBC nodular tem uma consistência distintiva que pode ser avaliada durante a curetagem ou biopsia. Ela tem fraca força coesiva e colapsa ou quebra quando manipulada com uma cureta. Essa é uma importante característica diagnóstica que apoia a impressão clínica durante o procedimento de biopsia.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS PIGMENTADO. Os CBCs podem conter melanina que confere uma coloração marrom, preta ou azul por toda a lesão ou parte dela. Clinicamente, a lesão se assemelha a um melanoma ou a uma ceratose seborreica pigmentada, mas uma observação mais atenta revela a borda caracteristicamente elevada, de cor branco perolado e translúcida (Fig. 21-5). A microscopia de superfície (Cap. 22) pode ser usada para um diagnóstico mais acurado. O CBC pigmentado não deve possuir uma rede de pigmento e deve ter uma ou mais das características positivas a seguir: largos pontos ovoides cinza-azulados, múltiplos glóbulos cinza-azulados, áreas da borda com aspecto de folha, áreas em forma de roda, ulceração e teleangiectasia arboriforme, em padrão de árvore. Uma biopsia confirma o diagnóstico. O padrão histológico mais frequentemente associado à pigmentação é o padrão nodular.

CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR



Figura 21-5 Quantidades variáveis de melanina são vistas nesses tipos especiais de carcinoma basocelular nodular.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASAIS CÍSTICO. Essa variante do CBC nodular surge como uma massa lisa, redonda e cística. O CBC cístico se comporta como o CBC nodular.

CARCINOMA BASOCELULAR ESCLERODERMIFORME OU ESCLEROSANTE. O CBC esclerosante é um tumor insidioso que possui superfície inócua, característica esta que pode mascarar o seu potencial para extensão profunda e ampla. O tumor é ceroso, firme, pode ser plano até ligeiramente saliente, branco pálido ou amarelado e se assemelha a esclerodermia localizada e por isso a designação esclerosante (Fig. 21-6). As bordas são indistintas e se fusionam com a pele normal. As lesões podem se tornar profundas e firmes, e se assemelhar a uma cicatriz. O tecido é rígido e difícil ou impossível de ser removido com uma cureta. A localização desse tumor por inspeção ou biopsia é impossível. A média da extensão subclínica além das bordas delineadas clinicamente foi de 7,2 mm em um estudo. O tratamento consiste em excisão ampla ou, preferencialmente, cirurgia micrográfica de Mohs.

CARCINOMA BASOCELULAR ESCLEROSADO



Figura 21-6 Essas massas duras e amarelas podem possuir bordas mal definidas.

CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL. O menos agressivo CBC é o CBC superficial. Este tumor ocorre mais frequentemente sobre o tronco e extremidades, mas pode ocorrer na face. Pode haver uma ou mais lesões. O tumor se espalha perifericamente, algumas vezes por vários centímetros e se torna invasivo após um tempo considerável. As lesões de crescimento lento podem ficar presentes por anos antes que o paciente procure por ajuda. A placa de aspecto circunscrito, redonda para oval, vermelha e em relevo se assemelha a uma placa de eczema, à psoríase, à doença de Paget extramamária ou à doença de Bowen (Fig. 21-7, *A-E*). Contudo, uma inspeção cuidadosa da borda mostra a sua natureza fina, saliente e branco perolada (Fig. 21-7, *E*). Os aspectos característicos podem também ser avaliados através da eliminação da vermelhidão com uma pressão lateral do dedo.

CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL



Figura 21-7 **A,** O tronco é o local mais comum. **B,** A telangiectasia pode ser proeminente. **C,** As lesões se assemelham ao eczema ou psoríase. **D,** Crosta e escama ocorrem à medida que a lesão cresce. **E,** A tensão na pele ao redor acentua a borda elevada.

SÍNDROME DO CARCINOMA BASOCELULAR NEVOIDE OU SÍNDROME DO NEVO BASOCELULAR (SÍNDROME GORLIN-GOLTZ). Essa doença rara é herdada como um traço autossômico dominante com alta penetrância e expressividade variável. O gene está localizado no cromossomo 9q22.3-q31. A doença possui as principais características descritas a seguir: CBCs múltiplos surgem no nascimento ou na primeira infância; numerosas e pequenas depressões nas palmas e solas (Fig. 21-8) (50% a 87%); cistos maxilares na linha do epitélio, os quais comumente causam sintomas (65% a 90%); calcificações ectópicas com calcificação lamelar da foice cerebral (80%); e uma variedade de anormalidades esqueléticas, especialmente nas costelas, no crânio e na espinha (70% a 75%). Uma face característica está presente em aproximadamente 70% dos pacientes. Os achados físicos incluem "face bruta" (54%), macrocefalia relativa (50%), hipertelorismo (42%) e bossa frontal (27%).

Numerosas anomalias associadas podem estar presentes (Quadro 21-1). Existe uma grande variação no número e no comportamento do CBC nevoide. O número médio é oito. Embora muitos pacientes não possuam CBC ou possuam apenas bem poucos, mais de 1.000 CBCs podem estar presentes. O primeiro tumor ocorre em uma idade média de 23 anos. Tumores localmente destrutivos não são observados antes da puberdade. Um comportamento tumoral agressivo pode ocorrer após a puberdade e todos os pacientes devem ser acompanhados de perto. A maioria dos tumores altamente invasivos envolve as áreas de fendas embrionárias da face. O desenvolvimento de CBCs múltiplos é acentuado em virtude da exposição luminosa e raio X, mas eles podem ocorrer também em superfícies que não sofreram exposição. Os cistos maxilares bilaterais múltiplos são a queixa relatada em aproximadamente 50% dos pacientes; o dentista R. J. Gorlin descobriu a síndrome. Os cistos aparecem durante a primeira década de vida e desloca os dentes da criança, frequentemente na área pré-molar. O primeiro cisto ocorre em 80% dos pacientes até a idade de 20 anos. O número de cistos varia de 1 até 28 (média: 3). Eles causam dor, drenagem e edema mandibular. A ocorrência de anomalias esqueléticas múltiplas é altamente sugestiva e pode ser o indício mais precoce para o diagnóstico da síndrome do CBC nevoide em crianças. A pontificação completa ou parcial da sela turca está presente em 75% dos pacientes. Costelas deformadas e bifurcadas ocorrem em 40% dos pacientes. Os fibromas ovarianos são diagnosticados por ultrassom em 17% das pacientes com 30 anos de idade (média).

A avaliação inicial dos pacientes suspeitos de possuírem a síndrome CBC deve incluir o que se segue: (1) história familiar; (2) consultas odontológicas; e (3) radiografias dos maxilares, crânio, tórax, coluna espinhal e mãos. As radiografias mostram calcificação da foice cerebral (65%) ou membrana tentorial (20%); pontificação da sela (68%), costelas bífidas (26%), e luminescências com aspecto de chama das falanges; e ossos do metacarpo e carpo das mãos (30%).



Figura 21-8 Síndrome do nevo basocelular. Inúmeras pequenas depressões ocorrem nas palmas e plantas.

Manejo e risco de recorrência

Existem inúmeros fatores a serem considerados antes da escolha da melhor modalidade de tratamento. O mais importante é a apresentação clínica, o tipo celular, o tamanho do tumor e a localização. A Figura 21-9 mostra um algoritmo de tratamento para o CBC.

TIPO CLÍNICO. Os CBCs nodulares e superficiais são os menos agressivos e podem ser completamente removidos por eletrodissecação e curetagem ou por uma simples excisão cirúrgica.

Quadro 21-1 **Síndrome do Carcinoma Basocelular Nevoide**

Pele

Carcinomas basocelulares nevoides múltiplos
Pintas — palmas e plantas (50% a 65%)
Milia, cistos (epitelial e sebáceo)

Face e boca

Cistos mandibulares múltiplos (65% a 90%)
- Reclamação apresentada 50%

Face característica (70%)
- Prognatismo mandibular
- Alargamento da base do nariz (25%)
- Irradiação frontal/temporoparietal
- Hipertelorismo ocular

Sistema nervoso central

Calcificação lamelar da foice cerebral (80%)
Pontificação da sela turca (75%)
Retardo mental
Anormalidades eletroencefalográficas

Anomalias do sistema esquelético (70% a 75%)

Anomalias da costela (55%): bifurcação e deformação (40%), agenesia sinostótica ou parcial, ou costelas cervicais rudimentares
Vértebras (65%): cifoescoliose (50%), espinha bífida oculta (40%)
Metacarpos reduzidos (usualmente o quarto, o quinto ou ambos) (28%)
Cistos ósseos — falange e outros ossos (46%)
Muitos outros

Outros

Cistos linfomesentéricos
Fibromas ovarianos ou cistos

Kimonis VE et al: *Am J Med Genet* 69:299, 1997. PMID: 9096761

TIPO HISTOLÓGICO. Os CBCs micronodulares, infiltrativos e esclerodermiformes têm uma alta incidência de margens tumorais positivas (18,6%, 26,5% e 33,3%, respectivamente) após a excisão e possuem a maior taxa de recorrência. Clinicamente, os CBCs que apresentam esses padrões possuem bordas fracamente definidas e não são aparentes durante o exame físico. Eles se estendem subitamente para dentro do tecido adjacente e são facilmente perdidos pelas técnicas de tratamento às cegas, como é o caso da excisão cirúrgica. Uma média de 7,2 mm de extensão tumoral subclínica foi encontrada nos CBCs esclerosantes em um estudo, comparado com 2,1 mm de extensão nas lesões nodulares bem circunscritas. O exame patológico de rotina dos CBCs excisados cirurgicamente pode não detectar um pequeno nódulo ou filamento de CBC no outro lado da margem de excisão. Esses tumores necessitam de um tratamento mais agressivo com uma ampla excisão ou uma cirurgia controlada microscopicamente.

TAMANHO DO TUMOR. Em geral, a eletrodissecção e a curetagem conferem resultados excelentes para CBCs nodulares pequenos (menos de 1 cm) localizados na testa ou face. Os CBCs nodulares localizados na testa ou face que são maiores e que possuem margens bem definidas devem ser excisados e fechados; a eletrocirurgia para tumores grandes pode resultar em cicatrizes grandes e de feio aspecto. As margens para os CBCs esclerodermiformes não podem ser determinadas nem por inspeção e nem por excisão, então, preferencialmente, a cirurgia micrográfica de Mohs deve ser executada. Os CBCs superficiais de qualquer tamanho podem ser adequadamente removidos por eletrocirurgia ou tratados topicamente com creme imiquimode (Aldara®).

LOCALIZAÇÃO. Os tumores ao redor do nariz, olhos e orelhas necessitam de consideração especial. As lesões no nariz maiores do que 1 cm em diâmetro, as lesões na margem da pálpebra e na borda vermelha do lábio, lesões que envolvem a cartilagem e epiteliomas esclerodermiformes respondem pobremente à eletrodissecção e à curetagem. Os CBCs no canto medial dos olhos são particularmente perigosos. A pele repousa próxima ao osso e à cartilagem e as células tumorais inicialmente invadem e prosseguem migrando indetectáveis ao longo do periósteo e pericôndrio. A cicatrização ocorre sobre tumores tratados inadequadamente e a invasão profunda e a extensão lateral podem permanecer indetectáveis e resultarem em um tumor de proporções enormes. A extensão para o olho e para o cérebro é possível.

RISCO DE RECORRÊNCIA COM A ELETRODISSECÇÃO E COM A CURETAGEM (ED&C). Os locais de risco baixo, intermediário e alto para a recorrência após o ED&C do CBC primário já foram definidos. O pescoço, o tronco e as extremidades são considerados locais de baixo risco com uma taxa de recorrência de 5 anos de 8,6%. O couro cabeludo, a testa e as têmporas estão em risco intermediário com uma taxa de recorrência de 12,9%. Os locais de alto risco, tais como o nariz, as pálpebras, o queixo, o maxilar e a orelha possuem uma taxa de recorrência de 17,5%. Para se alcançar uma taxa de cura de 95% usando o ED&C nos locais de risco médio, as lesões devem medir menos de 1 cm de diâmetro; em áreas de alto risco uma taxa de cura de 95% com o uso do ED&C pode ser alcançada através da seleção de lesões com menos de 6 mm de diâmetro.

RISCO RELATIVO E ACOMPANHAMENTO. Os pacientes tratados para o CBC devem ser observados periodicamente por 5 anos ou mais. Dentre os pacientes com um CBC, um segundo CBC se desenvolve em 36% a 50% durante os 5 anos após o tratamento. Em outra série, outro CBC se desenvolve em 41% dos pacientes que tiveram previamente dois ou mais cânceres de pele.

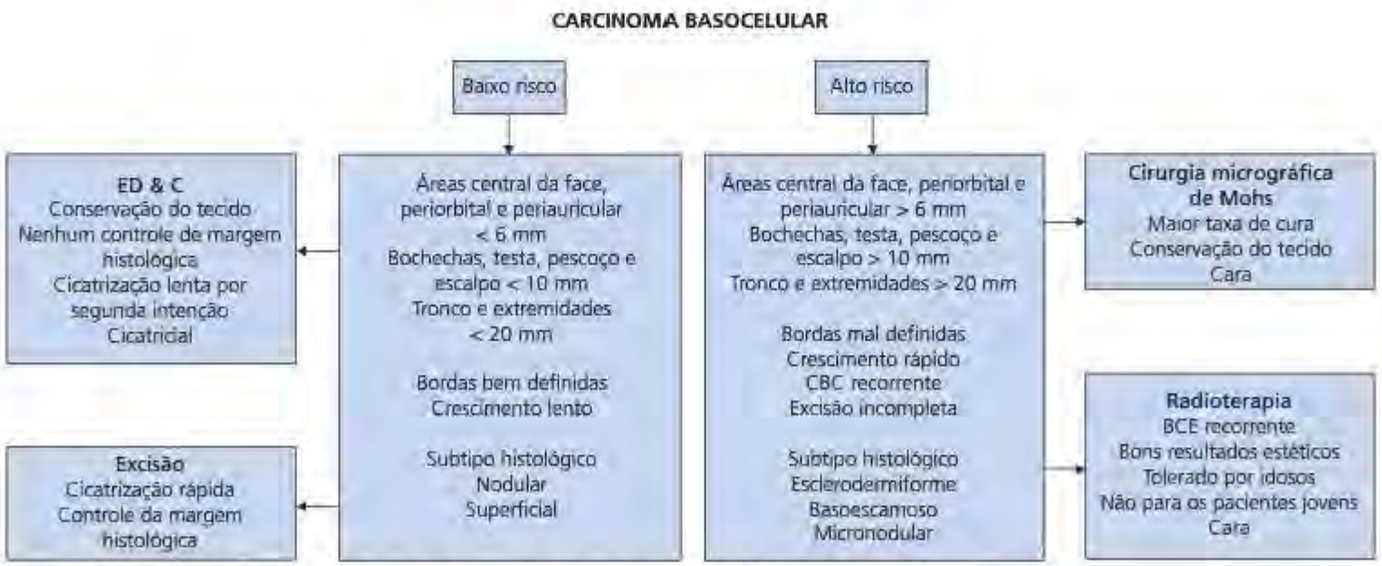


Figura 21-9 Adaptado de Martinez JC, Otley CC: *MayoClin Proc* 76:1253, 2001. PMID: 11761506

Carcinoma basocelular recorrente

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os CBCs inadequadamente tratados podem recorrer. O tumor pode ser superficial no tecido com cicatriz, sobre a borda ou profundo na derme ou na gordura subcutânea (Fig. 21-10). A apresentação clínica do CBC recorrente às vezes difere do tumor original. Um tumor que infiltra o tecido com cicatriz produz uma mudança súbita na cor e na consistência que é facilmente perdida. As erosões que aparecem espontaneamente na borda ou dentro da cicatriz são suspeitas. A borda branco-perolada característica está frequentemente ausente, mas a biopsia da erosão com uma cureta pode revelar o tecido mole, amorfo e gelatinoso do CBC que se estende profunda e lateralmente bem além da borda da erosão. As recorrências profundas mostram uma superfície eritematosa normal ou amarronzada e pode ser confundida com um cisto epidérmico.

A imagem histológica, a localização anatômica e o tamanho são fatores para a predição da recorrência.

TIPO HISTOLÓGICO. Os tumores das variedades esclerodermiforme e basoescamoso possuem a maior taxa de recorrência. Os CBCs que histologicamente apresentam pouca paliçada ou que possuem um padrão filamentoso micronodular (ilhas de tumor) e/ou infiltrativo sem estroma esclerótico possuem bordas fracamente definidas clinicamente e não são aparentes durante o exame físico. Eles se estendem subitamente para dentro do tecido adjacente e são facilmente perdidos pelas técnicas de tratamento às cegas, tais como a excisão cirúrgica. Uma média de 7,2 mm de extensão tumoral subclínica foi encontrada nos CBCs esclerodermiformes em um estudo, comparado com 2,1 mm de extensão nas lesões nodulares bem circunscritas. Como mencionado previamente, o exame patológico de rotina dos CBCs excisados cirurgicamente podem não detectar um nódulo pequeno ou um filamento de CBC localizado do outro lado da margem de excisão. Tais tumores precisam de um tratamento mais agressivo com excisão ampla ou cirurgia controlada microscopicamente.



Figura 21-10 Carcinoma basocelular recorrente. Um tumor nodular casual com telangiectasia circunda e se infiltra por baixo do tecido com cicatriz.

LOCALIZAÇÃO. O aumento do diâmetro da lesão ou a localização da lesão em vários locais da cabeça, especialmente o nariz e a orelha, estão associados a um risco elevado de recorrência, enquanto a localização no pescoço, no tronco, nos membros ou na genitália está associada a um risco reduzido de recorrência com o ED&C, radioterapia e a excisão cirúrgica. Os CBCs localizados sobre o nariz ou sobre a área perinasal podem infiltrar ao longo do pericôndrio ou penetrar no plano de fusão embrionária da dobra nasolabial, o que resulta em extensão subclínica.

TAMANHO. Quanto maior o tumor, maior será o risco de recorrência; uma extensão subclínica aumentada é observada com tumores grandes.

Tratamento do carcinoma basocelular

A seção a seguir esboça várias modalidades de tratamento. Técnicas específicas estão descritas no Capítulo 27.

AVALIAÇÃO DE ACOMPANHAMENTO RECOMENDADA. Os pacientes com CBC podem se beneficiar com um exame anual completo da pele. Como o risco de um CBC subsequente decresce 3 anos após um tumor índice, a necessidade de um acompanhamento continuado dos pacientes com CBC, os quais permanecem livres de recidiva tumoral após 3 anos, é provavelmente limitada.

BIOPSIA. Apenas a biopsia de um CBC pequeno mostra-se frequentemente curativa sem nenhuma evidência clínica de tumor residual. Dois terços dos locais de biopsias clinicamente livres da doença mostraram conter pontos microscópicos de CBC.

ELETRODISSECÇÃO E CURETAGEM. O ED&C é o mais benéfico para o CBC nodular com menos de 6 mm de diâmetro, independentemente do local anatômico; os CBCs especialmente grandes dependem do seu local anatômico; e CBCs superficiais. Essa técnica não é apropriada para os CBCs esclerodermiformes, pois as margens não podem ser clinicamente definidas. As lesões do nariz e das dobras nasolabiais podem ser tratadas caso elas sejam bem definidas e bem pequenas; de outro modo, essas áreas de alto risco devem ser tratadas pela cirurgia micrográfica de Mohs. O ED&C é particularmente útil para as lesões na orelha, onde a mobilização da pele para fechamento é particularmente difícil.

A curetagem requer uma derme firme de todos os lados e abaixo do tumor para permitir que a cureta distinga entre a derme e o tumor mole (Fig. 21-11). Caso o tumor atravesse a gordura, a cureta não pode distinguir entre a gordura e o tumor mole e um procedimento alternativo deve ser usado. A curetagem deve ser evitada para as lesões das costas e dos ombros, onde a derme é fina, a menos que os CBCs sejam superficiais e pequenos. As técnicas apropriadas

requerem uma curetagem vigorosa, usualmente duas ou três vezes; portanto, lesões nas áreas das pálpebras ou nos lábios são tratadas através de outros métodos. Isto é especialmente útil para tumores localizados nas extremidades inferiores, onde a mobilização do tecido para a excisão pode ser difícil. Os ferimentos criados pela eletrocirurgia vertem soro e acumulam crosta durante um período de cicatrização de 2-6 semanas. A taxa de recorrência usando o ED&C executado por um dermatologista inteiramente treinado é de 5,7%. A taxa total de recorrência com o uso da excisão cirúrgica é de 5,3%. A técnica está explicada no Capítulo 27.

CIRURGIA DE EXCISÃO. A cirurgia de excisão é preferida para grandes tumores com bordas bem definidas nas bochechas, na testa, no tronco e nas pernas. O resultado estético é bom e o tempo de cicatrização é menor do que o requerido para a eletrocirurgia. A excisão com fechamento primário é tecnicamente difícil nas orelhas e no nariz. A vantagem de sentir o tumor com uma cureta é perdida e as margens adequadas devem ser tomadas. As lesões no pescoço, no tronco, nos braços ou nas pernas possuem uma taxa de cura de 5 anos em mais de 99%. A excisão de lesões da cabeça é menos efetiva com o aumento do tamanho do tumor: a taxa de cura de 5 anos para lesões menores do que 6 mm de diâmetro é de 97%; a taxa é 92% para as lesões com 6 mm ou mais.

Curetagem pré-operatória. A curetagem pré-operatória pode assistir o cirurgião em uma melhor definição da borda tumoral e reduz a frequência de margens positivas no manuseio do CBC. Ela oferece uma redução de 24% na taxa de falha cirúrgica no tratamento do CBC. A curetagem não mostrou benefícios no tratamento do CEC. É postulado que o CEC difere do CBC não invasivo à medida que o CEC invade como pequenos ninhos na ausência de estroma mucinoso e, portanto, não se desprende tão facilmente da sua matriz circundante como faz o CBC. Assim, embora a curetagem pré-excisional do CEC não cause dano, ela pode não melhorar as taxas de cura cirúrgica.

Carcinoma basocelular com ressecção incompleta. A excisão adequada, perifericamente e em profundidade, é a chave para o controle cirúrgico, e a demonstração de células tumorais nas margens da excisão está associada a taxas de recorrência de mais de 30%. Os dados suportam a política de reexcisão imediata ou a cirurgia micrográfica de Mohs para todos os pacientes com CBCs de excisão incompleta em vez de uma política do "esperar para ver" após a excisão incompleta. A reexcisão pode não ser necessária se a sobrevida do paciente é limitada ou se o tratamento de uma possível recorrência não é difícil.



Figura 21-11 Carcinoma basocelular nodular. A curetagem facilmente rompe o tumor fracamente coesivo.

CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS. A cirurgia de Mohs é uma técnica controlada microscopicamente a qual pode ser usada para todos os tipos e tamanhos de CBCs. O procedimento é desnecessariamente destrutivo para lesões menores ou para lesões com margens clínicas bem definidas, tal como os CBCs nodulares ou CBCs multicêntricos superficiais.

A cirurgia de Mohs é o tratamento de escolha para a maioria dos CBCs esclerodermiformes e outros CBCs com margens clínicas fracamente definidas; para tumores em áreas de recorrência potencialmente alta (Quadro 21-2), tais como nariz ou pálpebras; para tumores primários bastante grandes; e para CBCs grandes e recorrentes. A técnica está explicada no Capítulo 27.

RADIAÇÃO. A radiação é útil para pacientes mais velhos, os quais não podem tolerar procedimentos cirúrgicos menores.

CREME DE IMIQUIMODE 5% (ALDARA®). O imiquimode é um modificador da resposta imune que induz as citocinas relacionadas com a resposta imune celular incluindo o interferon-alfa, interferon-gama e interleucina-12. O paciente administrado com o creme de imiquimode a 5% usado cinco a sete vezes por semana por um período de 6 semanas efetivamente tratam o CBC superficial. As reações locais da pele são comuns, mas bem toleradas. A taxa de melhora inicial em 12 semanas após o tratamento é em torno de 95%. A taxa de recorrência após 2 anos é tão alta quanto 20%.

5-FLUOROURACIL. O creme de 5-fluorouracil (5-FU) a 5% é aprovado pelo FDA para o tratamento de CBCs superficiais. Trate com creme de 5-FU a 5% duas vezes por dia por no máximo 12 semanas. O tratamento é interrompido mais cedo se a lesão é resolvida clinicamente.

Quadro 21-2 **Indicações para a Cirurgia Micrográfica de Mohs**



1. Cânceres cutâneos extensos e recorrentes que não haviam respondido às técnicas cirúrgicas agressivas convencionais ou radiação
2. Cânceres cutâneos primários raramente grandes de longa duração
3. Carcinoma de células escamosas pouco diferenciado
4. Carcinoma basocelular esclerosante ou fibrótico
5. Tumores com bordas clínicas pouco demarcadas
6. Tumores sobre a face em locais nos quais a invasão mais profunda da pele ao longo dos planos naturais da pele é possível ou nos quais a extensão do tumor é difícil de definir, tais como pálpebras, asas nasais, dobras nasolabiais e áreas circumauriculares
7. Áreas nas quais a conservação máxima do tecido livre do tumor é importante para a preservação da função, tais como o pênis ou dedo

CERATOSE ACTÍNICA

A ceratose actínica (QA) (ceratose solar) é um carcinoma de células escamosas confinado à epiderme. As lesões são comuns, induzidas pelo sol e aumentam de número com a idade. A maioria das lesões permanece superficiais. As lesões que se estendem mais profundamente a ponto de envolver a derme papilar e/ou reticular são denominadas carcinoma de células escamosas (CEC).

O potencial para alterações não pode ser prognosticado através de sinais clínicos ou pelas características histológicas. As lesões espessas são preocupantes. Os pacientes com QAs precisam de avaliação periódica e usualmente de tratamentos repetitivos para prevenir o desenvolvimento de cânceres agressivos. Os indivíduos com cútis clara são mais suscetíveis do que aqueles com cútis escura. Anos de exposição solar são necessários para induzir dano suficiente para causar as lesões. A ceratose actínica pode sofrer remissão espontânea se a exposição à luz solar é reduzida, mas novas lesões podem aparecer. Os pacientes frequentemente se apresentam com lesões que foram inicialmente relatadas durante o verão, o que sugere que as lesões parecem se tornar mais ativas após a exposição à luz solar. A imunossupressão é um fator de risco. O CEC possui até 65 vezes mais chance de se desenvolver em pacientes transplantados do que nos controles. As lesões aparecem 2-4 anos após o transplante e aumentam em frequência.

PERSPECTIVA PARA O PACIENTE

Uma QA é um CEC intraepidérmico. Essa definição é útil para o clínico e para o patologista, mas ela confunde e preocupa o paciente. O termo ceratose actínica sem a palavra câncer é apropriado para os pacientes. Os pacientes precisam entender que tais lesões podem se tornar mais espessas e sofrer alteração para cânceres invasivos, mas a chance de que isso ocorra é pequena. Exames periódicos, tratamento e medidas preventivas (p. ex., protetor solar, roupas) são necessários.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A ceratose actínica inicia como uma área de vascularização aumentada, com a superfície da epiderme tornando-se ligeiramente áspera. A textura é a chave para o diagnóstico das lesões precoces. Elas são mais bem reconhecidas através de apalpamento do que por inspeção. Gradualmente uma escama aderente, amarelada e seca se forma. A remoção da casca pode causar sangramento (Figs. 21-12 e 21-13). A maioria das lesões varia em tamanho de 3 até 6 mm. A extensão da doença varia de uma simples lesão até o envolvimento de toda a testa, áreas calvas do couro cabeludo ou têmporas. A QA pode progredir para lesões mais grossas ou hipertróficas. As lesões mais grossas podem progredir para um CEC e serem clinicamente indistinguíveis. O endurecimento, a inflamação e a exsudação sugerem degeneração para malignidade.



Inúmeras lesões ovais arredondadas, vermelhas e endurecidas com escama aderente.



As lesões podem aparecer em grande número sobre braços e pernas expostos.

Figura 21-12 Ceratose actínica. Esses são casos muito extremos.

CERATOSE ACTÍNICA



A lesão clássica com escama seca e aderente sobre uma base vermelha.



Muitas lesões podem surgir na face. A pele ao redor é irregularmente pigmentada com vasos sanguíneos dilatados.



As lesões mais espessas podem degenerar para um carcinoma de células escamosas.



A ceratose sobre os lábios pode ser mais profunda do que aparenta. Apalpe para determinar a espessura.



As ceratoses grandes podem ter profundidade considerável.



Lesões muito grandes levam meses ou anos para se formar.



O carcinoma de células escamosas possui uma aparência idêntica à ceratose actínica.

Figura 21-13

VARIANTES CLÍNICAS. As variantes clínicas incluem corno cutâneo, extensão pigmentada da QA e queilite actínica. O corno cutâneo é uma QA hipertrófica que acumula queratina e se torna uma protuberância cônica hiperceratótica. As QAs pigmentadas se parecem com um lentigo em descamação, uma ceratose seborreica ou um melanoma (Figs. 21-14 e 21-15). As lesões são bastante comuns e tendem a ser espessas no couro cabeludo (Fig. 21-16). A queilite actínica é uma QA que ocorre nos lábios inferiores. Os lábios ficam ásperos, sofrem descamação, ficam vermelhos e podem apresentar fissuras, escamas e ulcerações. Esses achados podem ser observados no CEC do lábio (Figs. 21-17 e 21-18). Os CECs do lábio possuem aproximadamente uma taxa de 11% de metástase, a qual é mais alta do que outros CECs cutâneos.

TRANSFORMAÇÃO PARA O CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS. Após muitos anos, uma pequena porcentagem das lesões pode aumentar de tamanho e espessura, estender-se para dentro da derme e se tornar um risco para a doença metastática. Uma taxa de transformação anual bem lenta para lesões simples pode se traduzir em um risco substancial ao longo da vida de uma transformação para pacientes com inúmeras ceratoses actínicas. O número médio de QAs por pessoa é 7,7. A probabilidade de uma QA se transformar em um CEC é estimada em 0,085% por lesão por ano. Portanto, um CEC pode se desenvolver em uma taxa de pelo menos 10,2% em 10 anos. Até 60% dos CECs se desenvolvem da ceratose actínica. Os carcinomas de células escamosas que evoluem de ceratoses actínicas não são agressivos, mas podem por fim sofrer metástase.



Figura 21-14 Ceratose actínica pigmentada.

CERATOSE ACTÍNICA *VERSUS* CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS. Não há um meio definitivo de diferenciar uma QA de um CEC sem uma biopsia. Existe um contínuo de sinais clínicos que torna a distinção difícil. Um aumento na espessura, eritema, dor, ulceração e tamanho apenas sugerem a progressão para o CEC, mas é impossível predizer o ponto do qual uma QA individual vai evoluir para um CEC invasivo. As lesões consideradas ceratoses actínicas ou aquelas que não respondem ao tratamento podem realmente ser CECs. Dessa forma, o tratamento deve ser agressivo e os pacientes devem ser monitorados de perto para se prevenir a progressão.

FISIOPATOLOGIA E HISTOLOGIA. A radiação ultravioleta inicia o processo por induzir mutações no DNA, usualmente no gene supressor tumoral p53 nos ceratinócitos. As células com p53 não funcional podem, com uma exposição adicional à radiação UV, ser induzidas a iniciar uma proliferação celular clonal descontrolada na epiderme para produzir uma QA. Exposições adicionais à radiação podem converter a QA em um CEC. Histologicamente, uma QA consiste em células epiteliais anormais confinadas na epiderme. As características das células são idênticas àquelas encontradas no CEC invasivo, incluindo aqueles que sofreram metástase. As células possuem um largo núcleo pleomórfico e um citoplasma acidofílico (Fig. 21-19). Alguns estão em mitose. Eles mostram sinais de corneificação imperfeita com células discerató-sicas e paraceratose. O termo "carcinoma de células escamosas *in situ*" é frequentemente usado para descrever uma lesão com células anormais confinadas na epiderme. Os folículos não estão envolvidos, portanto não existe obstrução folicular. A penetração através da junção dermoepidérmica e para dentro da derme indica o desenvolvimento de um CEC invasivo.



Figura 21-15 Ceratose actínica pigmentada.

CERATOSE ACTÍNICA



Figura 21-16 Ceratose actínica, couro cabeludo. A ceratose actínica é comumente encontrada sobre o couro cabeludo calvo (ou com cabelo escasso). A crioterapia é o tratamento efetivo. É difícil julgar a profundidade de uma lesão. A ceratose actínica pode por fim invadir e se tornar carcinomas de células escamosas. O congelamento frequente da mesma lesão recorrente pode mascarar um câncer. Proceda a curetagem ou excisão das lesões mais espessas.



Figura 21-17 As lesões superficiais largas podem estar presentes por meses ou anos com pouca progressão. Essas lesões respondem ao 5-fluorouracil tópico.



Figura 21-18 A profundidade dessa lesão é difícil de julgar através do exame físico. A cirurgia é o tratamento mais confiável.

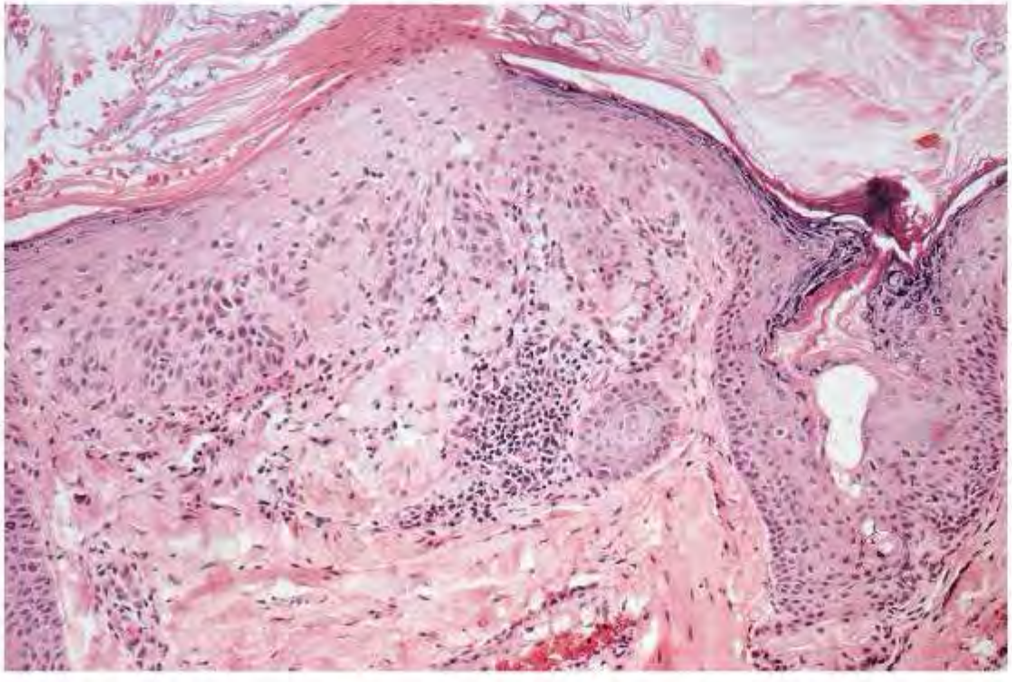


Figura 21-19 Queratina e crosta estão presentes sobre a superfície. As células epiteliais atípicas estão confinadas à epiderme e não envolvem a estrutura folicular.

CONDUTA

Pelo fato de a ceratose actínica algumas vezes sofrer remissão espontânea, o tratamento definitivo pode ser postergado para pacientes com poucas lesões superficiais. As pequenas lesões devem ser reexaminadas em uma data posterior para a remissão espontânea. Os pacientes devem fazer todo o esforço para prevenir novos danos causados pelo sol. Isso não significa que os pacientes devem hibernar por toda a vida, mas eles devem compreender as técnicas para redução a exposição à luz solar. Existe uma progressão contínua da QA para o CEC; portanto, não existe maneira segura de distinguir clinicamente entre os dois diagnósticos. Por ser impossível distinguir entre uma QA e um CEC o tratamento da QA deve ser agressivo para parar a progressão para o CEC. Todos os pacientes com QA devem ser examinados cuidadosamente para CBCs.

CRIOTERAPIA. A crioterapia é o tratamento de escolha para a QA mais isolada e superficial. A QA reside no epitélio. A crioterapia com nitrogênio líquido causa a separação da epiderme e da derme, resultando em um método de terapia altamente específico, que não deixa cicatriz para lesões superficiais. Os pacientes com a cútis mais escura podem desenvolver áreas hipopigmentadas após o congelamento, e o tratamento de múltiplas lesões nas faces de tais pacientes pode resultar em faces com manchas brancas. O 5-FU tópico é a melhor alternativa.

REMOÇÃO CIRÚRGICA. As lesões individuais endurecidas ou aquelas com crostas espessas devem ser removidas com procedimentos cirúrgicos menores. Não se faz necessária a biopsia das lesões menores do que 0,5 cm. As lesões maiores ou aquelas que ocorrem próximas ou sobre a borda avermelhada dos lábios devem ser examinadas. A eletrodissecção e a curetagem facilmente removem as lesões pequenas e mais espessas. O *laser* de CO_2 pode ser superior à vermelhectomia para a queilite actínica, a qual é muito extensa para ser tratada com o 5-FU tópico.

PROTETORES SOLARES. O uso regular de protetores solares previne o desenvolvimento das ceratoses solares. Os protetores que contêm uma combinação de ingredientes que bloqueiam os espectros UVA e UVB da luz ultravioleta são os mais efetivos. Os protetores solares são mais bem aplicados pela manhã nos dias em que a exposição solar já é prevista. Os protetores devem ser aplicados sobre a face, lábio inferior, orelhas, atrás do pescoço e no dorso das mãos e antebraços. Chapéus devem cobrir cabeças calvas. O médico deve explicar que embora os protetores solares sejam usados, lesões adicionais podem ocorrer, mas que muitas áreas superficiais de envolvimento podem de fato melhorar.

QUIMIOTERAPIA TÓPICA COM 5-FLUOROURACIL. O 5-FU é um tratamento tópico efetivo para a ceratose actínica superficial. Lesões mais espessas, especialmente aquelas no couro cabeludo, podem evoluir para um CEC e precisam ser tratadas com técnicas mais agressivas. O agente é incorporado nas células de divisão rápida, o que resulta na morte celular. As células normais são menos afetadas e clinicamente não parecem estar afetadas. A inflamação é induzida durante esse processo. As lesões mais espessas e endurecidas tornam-se mais inflamadas e podem ser mais bem manejadas pela sua remoção cirúrgica antes da instituição da quimioterapia tópica. As preparações disponíveis de 5-FU estão listadas na Tabela 21-2 e no Formulário.

Tabela 21-2 Preparações para o Tratamento da Ceratose Actínica

Produto	Princípio ativo	Embalagem
Carac®	0,5% Fluorouracil	Creme 30 gm
Efudex®	2% Fluorouracil	Líquido 10 ml
	5% Fluorouracil	Líquido 10 ml
	5% Fluorouracil	Creme 25 gm
Fluoroplex®	1% Fluorouracil	Solução 30 ml
	1% Fluorouracil	Creme 30 gm
Aldara®	5% Imiquimode	Creme — caixa de 12 ou 24 unidades

Os pacientes devem ser alertados sobre os vários estágios da inflamação enfrentados durante o tratamento. Um desconforto considerável pode ser experimentado por 1 semana ou mais durante os períodos de inflamação intensa. A dor pode ser minimizada se apenas pequenas áreas forem tratadas de cada vez; contudo, muitos pacientes desejam tratar toda a face em vez de prolongar o feio eritema e formar crosta por semanas. As lesões no dorso das mãos, braços e parte inferior das pernas requerem períodos mais longos de tratamento do que as lesões da face (Tabela 21-3). Os pacientes com um número pequeno de lesões podem ser tratados durante o verão ou inverno. Os pacientes com um grande número de lesões que trabalham ao ar livre são mais bem tratados no inverno. As companhias farmacêuticas que manufaturam o 5-FU fornecem encartes de informação ao paciente e vídeos com fotografias coloridas dos vários estágios da inflamação.

TÉCNICA DE TRATAMENTO (5-FU) E RESULTADOS ESPERADOS

O 5-FU está disponível como um creme a 0,5%, 1% e 5% e como uma solução a 1% e 2%. A solução a 1% é útil para o couro cabeludo com cabelo e a solução a 2% é usada nas lesões individuais. Carac® (creme de 5-FU a 0,5%), uma nova formulação, é aplicado uma vez ao dia por no máximo quatro semanas quando tolerado. A irritação se resolve no prazo de 2 semanas após a parada do tratamento. Efudex® ou Fluoroplex® é aplicado duas vezes ao dia por 2 a 4 semanas. Aplicar as preparações de 5-FU duas ou três vezes por semana é menos efetivo. Uma irritação significante e um desconforto são frequentemente enfrentados. A vasilina pode ser usada entre as aplicações de 5-FU para abrandar as áreas feridas, secas e rachadas. A medicação oral para dor (p. ex., acetaminofeno com codeína) controla a dor no pico da inflamação. Os folhetos de informação e os vídeos fornecidos pelos fornecedores do 5-FU são bastante úteis.

QUIMIOTERAPIA TÓPICA COM IMIQUIMODE. O creme de imiquimode (Aldara®) 5% é um modificador da resposta imune aprovado para o tratamento das verrugas genitais. O

CERATOSE ACTÍNICA



Envolvimento difuso da testa. As lesões são superficiais. As lesões na bochecha não eram clinicamente aparentes.

A intensidade máxima de inflamação foi alcançada 3 semanas após o início do tratamento. A medicação inflamou as lesões da bochecha que não eram clinicamente aparentes antes.

Figura 21-20

imiquimode aplicado três vezes por semana por 16 semanas resulta em uma redução de 86,6% na ceratose actínica. No caso de uma reação local da pele, o tratamento deve ser reduzido para duas vezes por semana. *PMID: 15837864*

RESPOSTA INFLAMATÓRIA E SUPERVISÃO MÉDICA.

Na fase precoce de inflamação, o eritema surge primeiro nas áreas tratadas em intervalos previsíveis (Tabela 21-3). Na fase inflamatória aguda (Figs. 21-20, *B* e 21-21), o eritema, o edema, a queimação, a ardência e a exsudação atingem a intensidade máxima em intervalos diferentes dependendo do local tratado e da espessura das lesões. Na fase de desintegração da lesão (Fig. 21-22) ocorrem erosão ou ulceração, inflamação intensa, desconforto, dor, crostas, formação de crostas e evidência de reepitelialização. Quando essa fase é alcançada o tratamento para. A Tabela 21-3 lista a duração aproximada do tratamento. Os pacientes devem ser avaliados a cada 1 ou 2 semanas durante o período de tratamento. Esse tratamento irritativo é um evento fundamental para o paciente. Eles são traumatizados física e mentalmente e terão muitas perguntas. Os pacientes precisam de uma supervisão mais próxima, encorajamento e tranquilização. Eles frequentemente ligam para o consultório durante o tratamento. O clínico deve determinar o ponto de término para o tratamento e estar preparado para lidar com a inflamação excessiva com compressas úmidas e esteroides tópicos do grupo V a VI. A infecção responde à pomada de Bactroban® ou aos antibióticos orais. Os protetores solares podem ser irritativos e não devem ser usados durante o tratamento. A exposição solar é evitada com o uso de chapéus e roupas. As mulheres podem tolerar maquiagem líquida suave.



Figura 21-21 As lesões estão intensivamente inflamadas 3 semanas após o início do 5-FU.



Figura 21-22 A fase de desintegração da lesão foi alcançada 4 semanas após o início do 5-FU.

Tabela 21-3 Normas de Duração da Terapia com 5-FU de Acordo com o Local

Local	Sinais precoces de inflamação (dias)	Duração do tratamento (semanas)
Face, lábios	3-5	2-4
Couro cabeludo	4-7	3-5
Pescoço	4-7	2-4
Braços, mãos, pernas	10-14	4-8
Costas	10-14	4-6
Tórax	10-14	4-6

ESTEROIDES TÓPICOS. Alguns autores sugerem o uso de esteroides tópicos durante todo o período de tratamento para suprimir a inflamação e diminuir o desconforto do paciente. Essa técnica, no entanto, pode tornar difícil determinar quando a terapia deve ser interrompida.

CERATOSE ACTÍNICA DA FACE. Os pacientes com danos brandos que consistem em eritema e descamação podem ser tratados apenas com creme de tretinoína a 0,05% por muitos meses. As lesões pequenas e superficiais que não respondem podem então ser tratadas com 5-FU ou cirurgia. Os pacientes com muitas lesões podem ser pré-tratados com creme de tretinoína aplicado 1 vez ao dia por 1 a 3 meses. O pré-tratamento com tretinoína pode melhorar a qualidade da derme e reduzir o tempo do tratamento subsequente com 5-FU. O creme de tretinoína a 0,025% deve ser prescrito para pacientes com pele sensível. O 5-FU pode então ser aplicado sozinho ou em combinação com a tretinoína para completar o programa de tratamento. A terapia combinada pode encurtar o período de tratamento, mas ela produz uma inflamação mais intensa.

CERATOSE ACTÍNICA DAS EXTREMIDADES SUPERIOR E INFERIOR. Essas lesões são frequentemente múltiplas, hiperceratósicas e distribuídas sobre uma grande área. A hiperceratose tende a limitar a penetração do 5-FU tópico. As lesões das extremidades necessitam de tratamento mais longo do que aquelas que ocorrem na face. As lesões podem ser pré-tratadas por 1-2 semanas ou mais com duas aplicações diárias do gel de tretinoína a 0,025% ou lactato de amônio a 12% para reduzir a hiperceratose, a qual interfere na penetração do 5-FU. A oclusão com plástico (Saran Wrap®) é usada algumas vezes para facilitar a penetração do 5-FU nas lesões mais espessas.

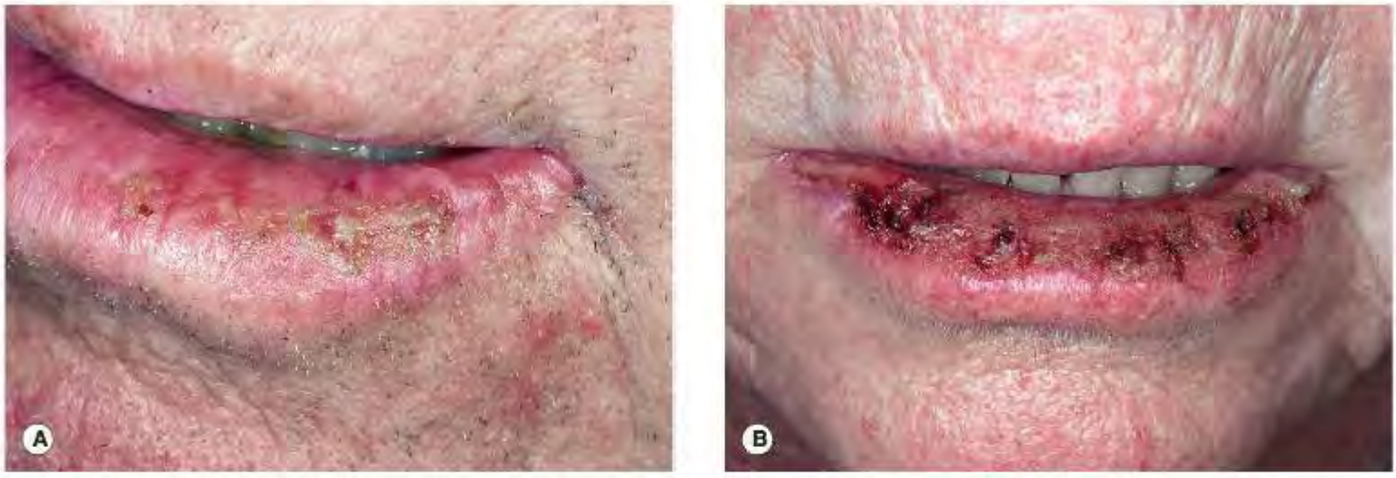
QUEILITE ACTÍNICA. A queilite actínica é tratada efetivamente com o creme de 5-FU (Fig. 21-23); entretanto, dor e encrostamento excessivo podem tornar esta uma experiência desagradável. Alguns autores sugerem o uso do creme de 5-FU a 5% três vezes por dia por 14 a 18 dias para obter a reação ótima no menor tempo. O objetivo é reduzir a morbidade para 2 semanas. A aplicação da pomada de lidocaína 5% alivia a dor.

As compressas frias são aplicadas várias vezes por dia se a inflamação é intensa. Os esteroides tópicos do grupo V podem ser aplicados nas áreas vermelhas para suprimir a inflamação e o prurido. O surgimento de um exudato purulento sugere infecção; quando isso ocorre, os antibióticos orais antiestafilocócicos ou a pomada de Bactroban® devem ser prescritos. Na fase de cicatrização, o eritema residual e a hiperpigmentação persistem por várias semanas.

ALERGIA POR CONTATO AO 5-FU. A alergia por contato ao 5-FU deve ser suspeita caso um eritema intenso e vesiculação ocorram (Fig. 21-24). O teste de contato não é seguro porque muitos pacientes que são alérgicos ao 5-FU não apresentam uma reação positiva ao teste.

PROGNOSE. Os pacientes devem permanecer livres de lesões por meses e possivelmente por anos, mas as recorrências podem ser previstas. Frequentemente, pacientes não supervisionados que se tratam inadequadamente por conta própria desenvolvem lesões, resultando em uma cicatrização da superfície, mas células anormais profundas não tratadas. Por essa razão, nenhum refil deve ser indicado na prescrição inicial e os pacientes devem ser instruídos a descartar a medicação quando o tratamento terminar.

TRATAMENTO COM 5-FU TÓPICO



Antes do tratamento. O lábio inferior é branco-rosado e liso. O lábio superior não exposto é normal.

Duas semanas após o início do 5-FU tópico. O lábio inferior inteiro está ulcerado.

Figura 21-23 Queilite actínica.



Figura 21-24 Dermatite de contato ao 5-FU. A inflamação intensificou mais rápido do que esperado. O paciente continuou a aplicar o 5-FU porque entendeu que a inflamação intensa era para ser esperada. O exame mostrou vesiculação característica da dermatite de contato. O teste de contato para o creme de 5-FU provou o diagnóstico.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS *IN SITU*

O carcinoma de células escamosas *in situ* (CECIS) é um diagnóstico histológico. A maioria dos patologistas reserva esse termo para uma lesão com atipia de ceratinócito transepidérmica, o que indica que toda a epiderme é preenchida por ceratinócitos atípicos. Eles usam o termo *ceratose actínica* (QA) para as lesões nas quais ceratinócitos atípicos não preenchem a epiderme. Existe uma tendência em designar qualquer lesão com atipia intradérmica como um CECIS e depois especificar a extensão na qual as células se estendem da camada basal e preenchem a epiderme. Alguns autores têm sugerido um sistema de gradação da atipia semelhante ao sistema usado para classificar a patologia cervical. Isso poderia notificar o clínico assim como a quantidade de ceratinócitos atípicos na epiderme.

Clinicamente esses achados podem ser vistos em um número de lesões (Quadro 21-3), as quais possuem prognósticos diferentes e opções de manejo.

O ESPECTRO CLÍNICO. O diagnóstico da QA é feito por exame clínico. As lesões precoces da QA são ligeiramente elevadas e possuem uma textura de lixa. As lesões podem evoluir para uma pápula ceratótica com uma base eritematosa. Nessa fase tardia é clinicamente difícil diferenciar onde a QA termina e onde o CEC começa. A QA e o CEC *in situ* possuem as mesmas características clínicas e histológicas. A QA é um CEC que está confinado na epiderme. A QA pode evoluir para um CEC invasivo, mas não é possível reconhecer clinicamente quando isso ocorre.

APARÊNCIA HISTOLÓGICA. Histologicamente, a QA é caracterizada pela presença de ceratinócitos atípicos na camada basal da epiderme, os quais em lesões avançadas podem se estender para dentro de toda a epiderme (Fig. 21-25). As mudanças histológicas vistas nas células individuais da QA e do CEC invasivo podem ser idênticas. Ambos mostram ceratinócitos atípicos com pleomorfismo nuclear, maturação desordenada e número aumentado de figuras mitóticas. Nos CECIS iniciais os ceratinócitos atípicos são confinados às camadas basal e suprabasal do terço inferior da epiderme. A estrutura folicular não está envolvida. À medida que a lesão progride, os ceratinócitos atípicos se estendem para os dois terços inferiores da epiderme. Botões de ceratinócitos na derme papilar superior podem ser frequentemente encontrados. O panorama patológico do CECIS, como definido por patologistas, é alcançado quando os ceratinócitos atípicos se estendem para mais do que dois terços de toda a espessura da epiderme e envolve o epitélio do folículo capilar. Botões de ceratinócitos na porção superior da derme papilar podem também ser encontrados. Uma biopsia pode não fornecer amostra de toda a lesão. Uma parte da lesão pode possuir células atípicas confinadas na camada basal enquanto outra pode possuir células atípicas preenchendo toda a espessura da epiderme.

IMPLICAÇÕES PARA A CONDUTA. Não existem critérios clínicos distintivos para diferenciar algumas ceratoses actínicas de alguns carcinomas de células escamosas. Não existe diferença biológica entre a QA e o CEC. Eles representam um contínuo de doença. Um ceratinócito com transformação neoplásica é uma célula de CEC se ela reside na epiderme ou derme. As ceratoses actínicas são compostas de ceratócitos neoplásicos confinados na epiderme. Portanto, ela é uma célula de CEC confinada a uma parte da epiderme e pode ser chamada de um CECIS. A maioria dos patologistas reporta uma lesão com ceratinócitos atípicos confinados ao terço inferior ou aos dois terços inferiores da epiderme como uma ceratose actínica. As lesões nas quais os ceratinócitos atípicos preenchem a epiderme são chamadas de CEC *in situ*. Alguns clínicos veem as palavras carcinoma de células escamosas no termo CECIS e concluem que um tratamento agressivo é justificado. Essa prática pode resultar em um tratamento destrutivo desnecessário. Um julgamento clínico é requerido.

CONDUTA. Pode não ser uma boa prática clínica tratar os CECIS histológicos mais agressivamente do que a QA. Trate lesões finas com nitrogênio líquido, 5-FU tópico ou imiquimode. Não congele lesões mais espessas porque a superfície será destruída e as células malignas podem ser deixadas na base, as quais com o tempo podem evoluir para um CEC. Atenção com lesões que parecem finas, mas que podem ser surpreendentemente profundas, depois que a decisão de tratar com dessecação e curetagem está tomada. Trate lesões espessas com dessecação e curetagem ou excisão. As ceratoses actínicas do couro cabeludo são frequentemente encontradas com uma espessa casca a qual mascara a profundidade da lesão. A curetagem é apropriada nesses casos.

Quadro 21-3 **Carcinoma de Células Escamosas *in Situ***

- Ceratose actínica
- Doença de Bowen
- Ceratose arsenical
- Papulose bowenoide
- Eritroplasia de Queyrat

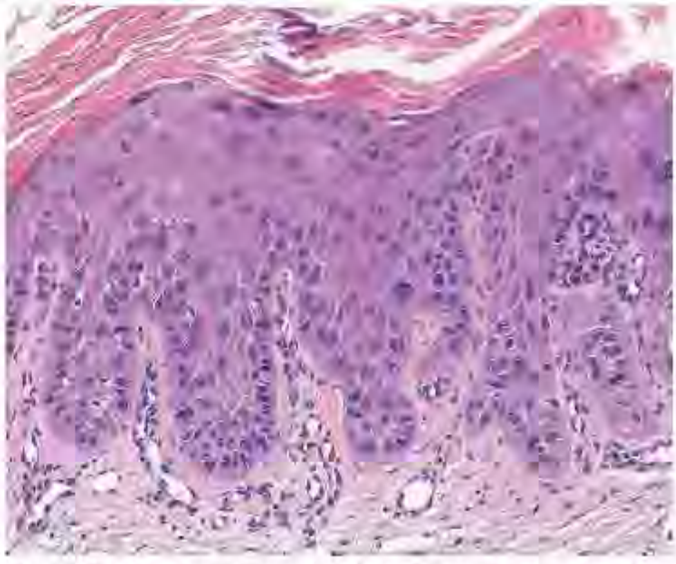


Figura 21-25 Carcinoma de células escamosas *in situ*. Os ceratinócitos atípicos se estendem por mais de dois terços de toda a espessura da epiderme.

DOENÇA DE BOWEN

A doença de Bowen, também conhecida como carcinoma de células escamosas *in situ*, aparece principalmente em locais expostos ao sol. O CECIS presente nas membranas mucosas da glande do pênis, na vulva e na mucosa oral é conhecido como eritroplasia de Queyrat. A doença de Bowen se apresenta como um sinal de crescimento lento, vermelho e com descamação. As lesões são encontradas mais frequentemente nos membros inferiores de mulheres e no couro cabeludo e nas orelhas dos homens. As lesões típicas são ligeiramente elevadas, vermelhas, com placas em descamação com fissuras na superfície e pontos de pigmentação. As bordas são bem definidas (Figs. 21-26 e 21-27) e as lesões lembram muito a psoríase, o eczema crônico, a ceratose actínica, o carcinoma basocelular superficial, a ceratose seborreica e o melanoma maligno. A placa cresce bem lentamente por extensão lateral e pode, por fim, após muitos meses ou anos invadir a derme e produzir endurecimento e ulceração. Quando confinadas à epiderme as células atípicas, em contraste com a ceratose actínica, envolvem os anexos epidérmicos, particularmente o folículo piloso (Fig. 21-27, *D*). Em contraste com a ceratose actínica, as células basais na doença de Bowen são normais. As células atípicas são também encontradas na periferia das lesões na pele clinicamente sem envolvimento. As células atípicas na linha epidérmica dos folículos pilosos, embora continuem confinadas à epiderme, são mais profundas e mais difíceis de ser alcançadas pelas modalidades de tratamento, tais como o 5-FU tópico ou a eletrocirurgia, os quais somente permitem o acesso às áreas superficiais.

A imuno-histoquímica pode algumas vezes ser valiosa na diferenciação da doença de Paget, do melanoma de crescimento superficial e da doença de Bowen. A causa da doença de Bowen é desconhecida, mas muitos pacientes com essa doença foram formalmente tratados com arsênico. Não há evidência de que a doença de Bowen é um marcador cutâneo de malignidade interna.

TRATAMENTO. As lesões pequenas podem ser tratadas com sucesso com ED&C, criocirurgia ou cirurgia de excisão. As lesões maiores são tratadas com cirurgia de excisão ou creme de 5-FU aplicado duas vezes ao dia por 4-8 semanas. O tratamento é descontinuado quando a erosão e a necrose superficial ocorrem. Uma grande área que circunda a lesão deve ser tratada de forma a destruir a doença clinicamente não aparente. Alguns autores sugerem oclusão plástica para acentuar a penetração no folículo capilar. Uma aplicação diária única de creme de imiquimode a 5% (Aldara®) por até 16 semanas é muito efetiva; 93% dos pacientes não tiveram tumor residual presente em suas amostras de biopsia retiradas 6 semanas após o tratamento. O imiquimode é um modificador tópico da resposta imune que estimula a produção de interferon alfa e outras citocinas. Ele é inapropriadamente embalado em pequenos envelopes de folha metálica. Esprema a medicação através de um orifício criado com um alfinete para conservar o medicamento. A doença de Bowen tem sido tratada com sucesso em pacientes com transplante renal com imiquimode a 5% e terapia de 5-FU a 5%.

Um acompanhamento muito próximo dos pacientes após o tratamento é requerido, pois as recorrências são relativamente comuns. As recorrências são relativas ao envolvimento folicular e às margens laterais mal definidas. Se deixado sem tratamento, o desenvolvimento de carcinoma invasivo é possível, mas incomum.

Figura 21-26 Doença de Bowen. A placa vermelha é bem definida com escama e alguma casca sobre a superfície.



DOENÇA DE BOWEN



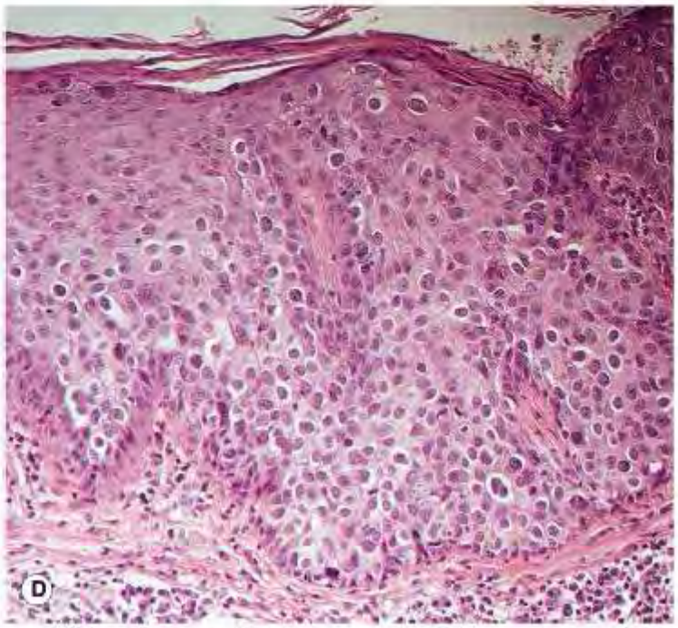
Essa placa claramente demarcada e eritematosa com uma borda irregular esteve presente por meses. A superfície era hiperceratótica e com crosta. As lesões podem se tornar fissuradas e ulceradas.



Uma grande placa que foi mal diagnosticada como tínea e psoríase. Escama e crosta se formam sobre uma superfície que intermitentemente verte soro.



Uma lesão ampla e espessa que havia degenerado em um carcinoma de células escamosas.



As células atípicas estão presentes por toda a espessura da epiderme. A junção dermoepidérmica permanece distinta e intacta.

Figura 21-27

ERITROPLASIA DE QUEYRAT

Clínica e histologicamente, a eritroplasia de Queyrat do pênis se assemelha à doença de Bowen e, provavelmente, é a mesma entidade. Ela é um carcinoma *in situ* que ocorre principalmente na glande do pênis, no prepúcio ou no meato uretral de homens mais velhos. Ela aparece exclusivamente sob o prepúcio no pênis não circuncidado e é uma placa úmida, ligeiramente elevada, bem definida, vermelha, macia ou aveludada (Fig. 21-28). Uma coinfecção com os tipos de papilomavírus humano sorotipo 8 e o papilomavírus humano genital carcinogênico tem sido demonstrada. Análoga à doença de Bowen cutânea, a eritroplasia de Queyrat cresce muito vagarosamente e possui um potencial de degeneração para o carcinoma de células escamosas. Lesões similares podem ocorrer na vulva. O creme de 5-FU ou o creme de imiquimode (Aldara®) são opções de tratamento. As recorrências são improváveis, pois os folículos pilosos que servem como pontos para recorrência estão ausentes na mucosa do pênis. Um curso de 3 a 4 semanas é requerido usualmente. O uso da pomada de lidocaína a 5% é recomendado para a dor. O Neodymium:YAG® ou a terapia a laser com dióxido de carbono promove excelentes resultados estéticos e funcionais. Contudo, a alta incidência de recorrência indica a necessidade de um acompanhamento cuidadoso e de autoexame por parte do paciente. A eritroplasia que envolve a glande distal do pênis ao redor da uretra e que se estende para dentro do meato uretral pode requerer cirurgia de Mohs microscopicamente controlada.



Uma placa úmida, brilhante e discretamente elevada.



Uma placa minimamente elevada com textura variável.



Uma lesão ampla que envolve a glande e a extensão. Ocorre mais frequentemente em homens não circuncidados.



Uma lesão precoce que circunda o meato uretral.

Figura 21-28 Eritroplasia de Queyrat.

CERATOSE ARSENICAL E OUTRAS DOENÇAS CUTÂNEAS ARSENICAIS RELACIONADAS

O arsênico pentavalente e inorgânico distribuído anos atrás como solução de Fowler (solução de arsenito de potássio) para psoríase e outras doenças pode causar inúmeros problemas. As ceratoses arsenicais são discretas, redondas, semelhante a verrugas ou a lesões ceratósicas puntiformes que aparecem 20 anos ou mais após a ingestão crônica do arsênico (Fig. 21-29). As ceratoses arsenicais podem degenerar para o carcinoma de células escamosas. As lesões são mais comuns nas palmas e plantas, mas podem ocorrer em outros lugares. A doença de Bowen, os carcinomas basocelulares múltiplos e as mudanças na pigmentação caracterizadas por máculas pequenas, arredondadas e brancas ("gotas de chuva sobre um fundo hiperpigmentado") são achados adicionais em pacientes com ingestão crônica de arsênico. Um excesso significativo de mortalidade por câncer de bexiga ocorreu em pacientes tratados com a solução de Fowler. A exposição às medicinas de propriedade chinesa que contêm arsênico inorgânico é um risco para o desenvolvimento de malignidades cutâneas e sistêmicas.

A toxicidade arsenical crônica provocada pela ingestão de água poluída com arsênico tem sido reportada. Nenhum tratamento é necessário para a ceratose arsenical, a menos que sinais de degeneração ocorram.



Figura 21-29 Ceratose arsenical. As lesões discretas, semelhantes à verruga, ceratóticas ocorrem nas palmas e plantas.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O câncer de pele não melanoma é o câncer mais comum nos Estados Unidos. Aproximadamente 80% dos cânceres de pele não melanoma são CBC e 20% são CEC. O CEC é o segundo câncer mais comum entre os brancos. Diferentemente dos CBCs, os CECs cutâneos estão associados a um risco substancial de metástase.

O carcinoma de células escamosas se inicia no epitélio e é comum na população de meia idade e idosa. Os CECs estão frequentemente separados dentro de dois grupos principais baseados no seu potencial de malignidade. Aqueles que se iniciam em áreas de exposição prévia à radiação ou lesão térmica, em cavidades de drenagem crônica e em úlceras crônicas são tipicamente agressivos e possuem uma alta frequência de metástase. Os CECs que se originam na pele actinicamente danificada são menos agressivos e menos propensos à metástase.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO. A radiação UVB é importante para a indução do CEC. Os fatores de risco incluem a exposição à luz solar durante a infância, queimaduras solares, radiação ionizante, pele clara, olhos castanho-claro ou azuis, cabelos louros ou vermelhos, ocupações ao ar livre, telangiectasia de sardas ou facial, morar no Sul dos Estados Unidos e tratamento de psoríase com psoralen oral e radiação ultravioleta A (PUVA). O arsênico usado em medicamentos no passado e na água potável produz tumores e carcinoma *in situ*. Os papilomavírus humano tipo 6 e 11 são encontrados em tumores da genitália e o tipo 16 em tumores periungueais. A radiação UVB danifica o DNA (através da indução da formação de dímeros de pirimidina) e o seu sistema de reparo altera o sistema imune. A radiação UVB induz mutação no gene supressor tumoral p53. Essas mutações são encontradas no CEC. Os ceratinócitos iniciam uma expansão clonal e formam a ceratose actínica. A proliferação descontrolada das células anormais leva ao CECIS e ao CEC invasivo.

Quadro 21-4 **Lesões das Quais o Carcinoma de Células Escamosas Se Origina**

Ceratose actínica
Cornos cutâneos
Doença de Bowen
• Eritroplasia de Querat
Exposição química
• Arsênico (interno)
• Alcatrão (externo), exceto o alcatrão terapêutico
Leucoplasia
Líquen escleroso (vulva)
Locais de infecção crônica
• Tratos sinusais crônicos
• Osteomielite
Cicatrizes de queimadura (úlcera de Marjolin)
• Pele danificada pela radiação

A imunidade celular e a função imune podem ser moduladas pela radiação UVB. A imunossupressão leva a um grande aumento no risco para CEC. Os receptores de transplante renal possuem um aumento de 253 vezes no risco de CEC. A radiação UVA de maiores comprimentos de onda danifica o DNA e também é carcinogênica. O CEC se inicia na pele que foi danificada por queimaduras térmicas ou inflamação crônica. Ele também ocorre de doenças epidérmicas de origem desconhecida, tal como a doença de Bowen (Quadro 21-4).

LOCALIZAÇÃO. Assim como o carcinoma basocelular, os CECs são mais comuns em áreas de exposição ao sol; contudo, a distribuição é diferente. Os CECs são comuns no couro cabeludo, no dorso das mãos e na região superior da orelha externa; o CBC raramente é encontrado nessas áreas.

INCIDÊNCIA. Em 1994, nos Estados Unidos, o risco de CEC durante a vida era de 9% a 14% entre os homens e 4% a 9% entre as mulheres. A incidência é maior em latitudes inferiores como no sul dos Estados Unidos e Austrália. A incidência aumenta rapidamente com a idade e a exposição solar e é aproximadamente duas vezes maior em homens do que em mulheres. Um aumento pronunciado na incidência durante as 2 últimas décadas tem sido documentado.

LESÕES PRECURSORAS COMUNS. A ceratose actínica é o precursor mais comum do CEC. As QAs iniciam na pele exposta ao sol como lesões isoladas ou múltiplas com tamanho entre 2 a 6 mm, achatadas, rosas, marrons e ásperas que são mais facilmente sentidas do que observáveis. As lesões precoces podem regredir. As lesões podem persistir por períodos longos sem mudanças. Um pequeno número se torna mais espesso, acumula casca e evolui para o CEC. Outra forma de CECIS é a doença de Bowen, a qual se apresenta como nitidamente demarcada, eritematosa, aveludada ou com placas em descamação nas áreas expostas ao sol. As placas vermelhas e lisas da doença de Bowen na glande do pênis de homens sem circuncisão são chamadas de eritroplasia de Queyrat.

FISIOPATOLOGIA. As células escamosas atípicas se originam da epiderme dos ceratinócitos e proliferam indefinidamente. Uma lesão achatada e com descamação se torna um CEC endurecido quando as células penetram a membrana basal epidérmica e proliferam dentro da derme.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Os CECs que se iniciam da ceratose actínica podem possuir uma casca espessa e aderente. O tumor é mole e de movimento livre e pode possuir uma base vermelha e inflamada. Essas lesões são mais frequentemente observadas no couro cabeludo calvo, na testa, nas orelhas e nas costas das mãos (Figs. 21-30 e 21-31). Os cornos cutâneos podem começar como uma ceratose actínica e degenerar para um CEC. Os CECs originados sobre o lábio (Figs. 21-32 e 21-33) ou da pele aparentemente normal são agressivos e sofrem metástase para os linfonodos regionais e além.

Esses CECs se iniciam em peles actinicamente danificadas, mas não da ceratose actínica, aparecem como massas firmes, móveis e elevadas com uma borda altamente definida e pouca casca superficial. Os CECs que se iniciam na pele actinicamente danificadas foram inicialmente considerados como possuindo um potencial mínimo para metástase; contudo, tais lesões podem ser agressivas.

CERATOACANTOMAS *VERSUS* CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS. Os ceratoacantomas são por vezes difíceis de ser diferenciados do CEC. Aparecem repentinamente e crescem rapidamente (pág. 790). Eles alcançam um determinado tamanho (usualmente 0,5 a 2,0 cm), param de crescer e, por fim, regridem semanas ou meses mais tarde. Eles se iniciam como pápulas vermelhas, encarnadas, cupuliformes com uma superfície lisa e uma cratera central preenchida com uma rolha ceratinosa. O patologista algumas vezes tem dificuldade em diferenciar o ceratoacantoma benigno do CEC. Os tumores que não podem ser classificados são tratados como CECs.

POTENCIAL METASTÁTICO. O potencial para um CEC sofrer metástase está relacionado ao tamanho, localização, grau de diferenciação, evidência histológica de envolvimento perineural, *status* imunológico e profundidade da invasão (Tabela 21-4). O CEC sofre metástase primeiro para os linfonodos regionais na maioria dos casos.

TAMANHO E PROFUNDIDADE DO TUMOR. Em um estudo, nenhum carcinoma menor do que 2 mm de espessura sofreu metástase. Os tumores entre 2 e 6 mm de espessura com diferenciação moderada e uma profundidade de invasão que não se estende além da subcútis pode ser classificado como um carcinoma de baixo risco. O risco de metástase é alto para carcinomas indiferenciados maiores do que 6 mm de espessura que tenham infiltrado a musculatura, o pericôndrio ou o periósteo.

Tabela 21-4 Influência das Variáveis Tumorais sobre a Recorrência Local e a Metástase do Carcinoma de Células Escamosas

Fator	Recorrência local	Metástase
Tamanho		
<2 cm	7,4%	9,1%
≥2 cm	15,2%	30,3%
Profundidade		
<4 mm/Clark I a II	5,3%	6,7%
≥4 mm/Clark IV, V	17,2%	45,7%
Diferenciação		
Bem diferenciado	13,6%	9,2%
Pouco diferenciado	28,6%	32,8%
Local		
Exposto ao sol	7,9%	5,2%
Orelha	18,7%	11,0%
Lábio	10,5%	13,7%
Carcinoma cicatricial (não exposto ao sol)	N/A	37,9%
Tratamento prévio	23,3%	30,3%
Envolvimento perineural	47,2%	47,3%
Imunossupressão	N/A	12,9%

De Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: *J Am Acad Dermatol* 26:976, 1992. PMID: 1607418

Outro estudo para CECs no tronco e nas extremidades mostrou que, assim como o melanoma, o comportamento do tumor foi mais bem correlacionado com o nível de invasão dérmica e com a espessura vertical do tumor. Os tumores que sofreram recorrência possuíam pelo menos 4 mm de espessura e envolviam a metade mais profunda da derme ou estruturas mais profundas. Todos os tumores comprovadamente fatais possuíam pelo menos 10 mm de espessura. Os investigadores concluíram que os pacientes cujos tumores penetraram através da derme ou que excederam 8 mm de espessura estavam em um alto risco de recorrência ou de morte.

LOCALIZAÇÃO. Os tumores do couro cabeludo, da testa, das orelhas, do nariz e dos lábios estão em um alto risco para metástase (Fig. 21-34). Os tumores que se desenvolvem em locais de inflamação crônica, tais como úlceras, tecido com cicatriz e locais de radiação prévia, também possuem altas taxas para metástases.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS



Figura 21-30 Uma pápula vermelha e ceratótica com escama de superfície densa. As lesões podem ser mal interpretadas como ceratose actínica. A crioterapia pode destruir a superfície, mas deixa as células malignas mais profundas sem tratamento. Verifique os linfonodos da drenagem.



Figura 21-31 As lesões nodulares podem ser dolorosas. A lesão vinha sendo tratada diversas vezes no passado com crioterapia. Ela esteve presente por 2 anos e demonstrou pouca progressão em profundidade.



Figura 21-32 Inúmeras lesões ulceradas estão presentes sobre o lábio inferior deste paciente, o qual passou anos trabalhando ao ar livre.



Figura 21-33 O lábio inferior exposto ao sol é um local comum. O apalpamento revela uma massa nodular profunda.

MODO DE DISPERSÃO. O CEC cutâneo pode se dispersar por (1) expansão ou infiltração, (2) por declinação ou deslizamento, (3) dispersão por conduíte ou (4) metástase. O CEC cresce localmente por expansão e infiltração. Quando o tumor alcança uma superfície dura (músculo, cartilagem ou osso), ele pode se dispersar lateralmente (declinação ou deslizamento) sob a pele normal ao longo dos planos facial ou capsular, músculos, pericôndrio e periósteo. A declinação e o deslizamento ocorrem em áreas com pouco tecido, como o couro cabeludo, as orelhas, as pálpebras, o nariz e os lábios superiores. A dispersão de um tumor ao longo do nervo ou vaso dentro do espaço perineural ou perivascular é chamado de dispersão por conduíte. Isso ocorre em áreas com troncos nervosos principais sobre a cabeça e o pescoço. A falha em reconhecer esses três modos de dispersão local pode resultar em um procedimento cirúrgico inadequado. A maioria dos CECs está localizada sobre a cabeça e o pescoço. Esses sofrem metástase principalmente por meio dos linfáticos, inicialmente para os linfonodos da drenagem superficial (primeiro escalão) e então se dispersam para nódulos mais profundos (segundo escalão). A metástase distante ocorre por disseminação hematogênica, a maioria comumente para os pulmões, fígado, cérebro, pele ou osso. Os CECs que se originam sobre o lábio (Figs. 21-32 e 21-33) e orelha externa sofrem metástase em 10% a 20% dos casos.



Figura 21-34 O carcinoma de células escamosas sobre o couro cabeludo. Frequentemente é difícil distinguir entre a ceratose actínica e o carcinoma de células escamosas. Excise ou curete as lesões mais espessas. Não congele repetidamente as lesões recorrentes encrostadas do couro cabeludo.

RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E IMUNOSUPRESSÃO

A vigilância imune do hospedeiro tem um papel na determinação do potencial metastático do CEC. Os pacientes com desordens linfoproliferativas, pacientes com transplante renal e aqueles que se submetem à terapia oral crônica com corticosteroides estão em alto risco. Os receptores de transplante renal estão em risco mais elevado para o câncer de pele, mais frequentemente o CEC. Os CECs são também mais agressivos em pacientes com transplante renal, nos quais esses tumores estão associados a um risco para metástase mais elevado do que na população em geral. A não correlação de HLA-B está significativamente associada ao risco de CEC em receptores de transplante renal, assim como a homozigosidade de HLA-DR.

A cabeça e o pescoço são os locais predominantes em pacientes do sexo masculino e o tronco é o local predominante em pacientes do sexo feminino. O local mais comum em pacientes jovens é o tórax; em pacientes mais velhos, a face. A orelha é um local comum em pacientes do sexo masculino; nenhum tumor foi localizado nesta área em pacientes do sexo feminino. O nível de exposição solar é o fator mais importante na explicação da distribuição do CEC (Fig. 21-35).

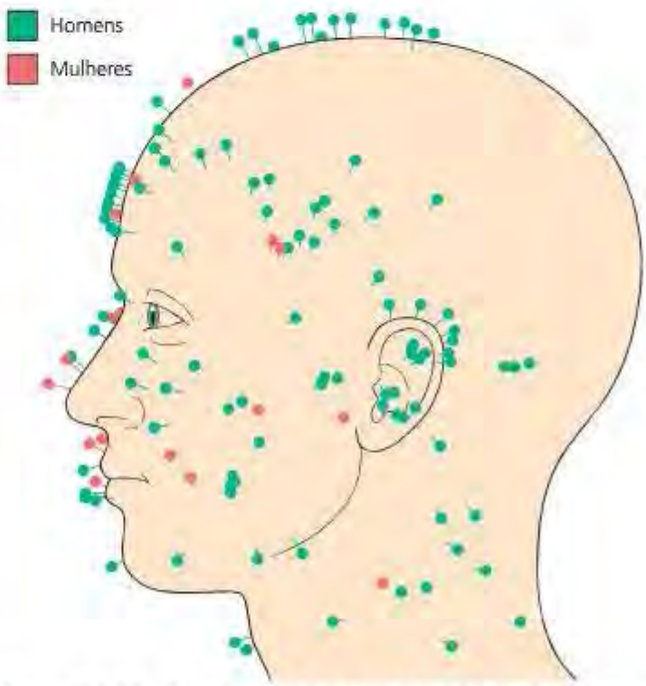


Figura 21-35 Distribuição do carcinoma de células escamosas nas regiões da cabeça e do pescoço de receptores de transplantes de órgãos. (*Arch Dermatol* 141(4):447-451, 2005. *PMID: 15837862*)

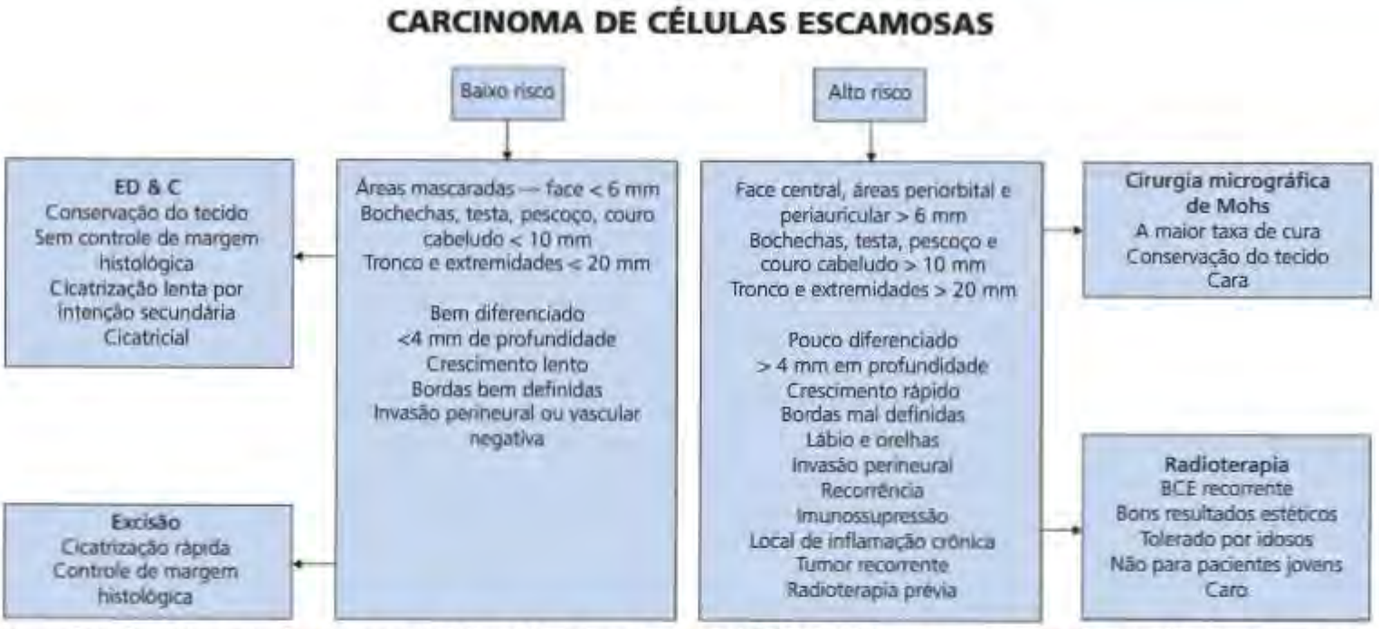


Figura 21-36 Adaptado de Martinez JC, Otley CC: *MayoClin Proc* 76:1253, 2001. PMID: 11761506; Miller SJ: *Dermatol Surg* 26:289, 2000; Johnson TM, et al: *J Am Acad Dermatol* 26:467, 1992. PMID: 1564155

Tabela 21-5 Normas Cirúrgicas para o Carcinoma de Células Escamosas Primário

Tamanho	Grau histológico	Local anatômico	Profundidade da invasão	Margem cirúrgica
<2 cm	1	Baixo risco*	Derme	4 mm
≥2 cm	2, 3, 4	Alto risco†	Tecido subcutâneo	6 mm

De Brodland DG, Zitelli JA: 27:241, 1992. PMID: 1430364
*Inclui tumores menores do que 1 cm localizados em áreas de "alto risco".
†Couro cabeludo, orelhas externas, pálpebras, nariz e lábios.

TRATAMENTO. As diretrizes para o cuidado do CEC cutâneo foram estabelecidas pela Academia Americana de Dermatologia (Fig. 21-36). Os CECs pequenos que evoluíram da ceratose actínica são tratados por ED&C. Os tumores maiores ou aqueles sobre ou perto da borda avermelhada dos lábios são preferencialmente excisados e deve-se incluir a gordura subcutânea. O microestágio histológico pode ajudar no direcionamento da terapia. Os tumores mais finos do que 4 mm podem ser resolvidos por simples remoção local. Os pacientes com lesões que estão entre 4 e 8 mm de espessura ou aqueles que mostram invasão dérmica profunda devem ser submetidos à excisão. Os tumores que penetram através da derme são estagiados pelo cirurgião e tratados com diversas modalidades incluindo cirurgia excisional e de Mohs, dissecação do pescoço, radioterapia e quimioterapia. Os tumores maiores ou aqueles perto do nariz e olhos requerem consideração especial (Quadro 21-2, pág. 811). As margens cirúrgicas para a excisão dos CECs cutâneos primários têm sido propostas (Tabela 21-5).

Quando o CEC sofre metástase, ele se dispersa primeiro para os grupos nodais locais. A combinação da cirurgia micrográfica de Mohs e linfadenectomia sentinela pode ser uma opção no manejo dos CECs em alto risco de metástase.

AVALIAÇÃO DE ACOMPANHAMENTO RECOMENDADA. Os pacientes com CEC podem se beneficiar com um exame anual completo da pele. Como o risco de CECs subsequentes aumenta com o número de CECs prévios, os pacientes com CECs prévios múltiplos devem merecer exames mais frequentes.

LEUCOPLASIA

A leucoplasia é a lesão pré-maligna mais comum da mucosa oral. É um termo clínico usado para descrever um número de lesões brancas não específicas que varia de áreas ligeiramente elevadas, brancas e translúcidas até lesões densas, brancas e opacas, com ou sem ulceração da borda avermelhada dos lábios (Fig. 21-37), da mucosa oral ou vulva. Quando uma biopsia é retirada, o termo leucoplasia deve ser substituído pelo diagnóstico obtido histologicamente. O hábito de fumar é a causa mais comum de lesões orais, mas irritação crônica oriunda de dentes cariados ou dentaduras mal alinhadas e a mastigação da noz de bétele (Taiwan) são também causas.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Os locais mais comuns da leucoplasia oral são as comissuras e a mucosa bucal. As leucoplasias no assoalho da boca se apresentam com mais frequência em fumantes do que em não fumantes. As leucoplasias das bordas da língua são mais comuns entre não fumantes do que em fumantes. Uma forma particularmente agressiva de leucoplasia oral, que se inicia com a hiperceratose se dispersa e se torna multifocal e de aparência verruciforme e que mais tarde se torna maligna, tem sido designada como leucoplasia verrucosa proliferativa. As lesões são frequentemente bilaterais e afetam as mucosas mandibular, alveolar e bucal.

DEGENERAÇÃO MALIGNA. O CEC se desenvolve em 17% de todos os pacientes com leucoplasia. Em um estudo com 500 pacientes com leucoplasia oral, havia CEC em 9,6% dos casos e displasia em um adicional de 24%. Um estudo encontrou uma taxa de transformação maligna anual de 2,9% para pacientes com leucoplasia. Quase 50% dos CECs orais estão associados a ou precedidos de leucoplasia. A leucoplasia no assoalho da boca e na superfície ventral da língua está associada a um maior risco de câncer.

A degeneração para o carcinoma leva 1 a 20 anos. Clinicamente, os sinais são brancos, ligeiramente elevados, usualmente com placas bem definidas que mostram pouca tendência para se estender perifericamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. O diagnóstico diferencial inclui candidíase, líquen plano, hábito de morder a bochecha, nevo branco esponjoso e sífilis secundária. Uma lesão particular da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), denominada leucoplasia pilosa, se apresenta como uma lesão assintomática, ligeiramente elevada, mal demarcada com uma superfície corrugada ou pilosa composta de projeções papilares brancas. Ela ocorre principalmente nas bordas laterais da língua. Os organismos de *Candida* são frequentemente observados sobre a superfície da lesão. O papilomavírus humano e o vírus Epstein-Barr já foram identificados nas lesões. A disceratose congênita é uma desordem multissistêmica congênita caracterizada por pigmentação da pele, unhas distróficas e leucoplasia.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. As mudanças histológicas ocorrem e variam de descamação branda e espessamento epidérmico com inflamação mínima até vários graus de displasia ou carcinoma *in situ*. A aparência clínica da leucoplasia geralmente não correlaciona bem com a mudança histopatológica; portanto, a biopsia deve ser feita para todos os casos a fim de se determinar quais lesões são pré-cancerosas. Lesões pequenas podem ser biopsiadas e simplesmente acompanhadas, caso a histologia seja benigna. As placas que histologicamente exibem características atípicas devem ser excisadas, eletrodissecadas, destruídas com *laser* ou congeladas com nitrogênio líquido.

PROGNÓSTICO. Não existem indicadores confiáveis dos quais as lesões da leucoplasia vão se desenvolver em CEC. O aumento da incidência de cânceres de cabeça e pescoço enfatiza a importância da identificação precoce dos sinais orais brancos que irão se desenvolver em carcinomas. O conteúdo de DNA (ploidia) nas células da leucoplaquia oral pode ser usado na predição do risco para o carcinoma oral. As células nas lesões são classificadas como diploides (normais), tetraploides (intermediárias) ou aneuploides (anormais). Um carcinoma se desenvolve em 3% dos pacientes com lesões diploides, em 60% com lesões tetraploides e em 84% com lesões aneuploides. A taxa de sobrevivência cumulativa livre da doença foi de 97% entre o grupo com lesões diploides, 40% entre o grupo com lesões tetraploides e 16% entre o grupo com lesões aneuploides. A ploidia é determinada através de um procedimento executado em várias etapas, conduzido em amostras de tecido embebidas em parafina.

TRATAMENTO. Muitas lesões clareiam espontaneamente ou regridem quando o consumo de cigarros ou cachimbo é interrompido. Se um homem jovem com lesões leucoplásicas suspende o uso de tabaco por 6 semanas, a maior parte de suas lesões leucoplásicas será resolvida clinicamente. Um acompanhamento a longo prazo é desejável para a verificação de recorrências.

A leucoplasia da vulva e do lábio pode ser tratada com sucesso com 5-FU. As lesões do lábio são tratadas duas vezes ao dia com aplicações de uma solução de 5-FU a 1% até que os eritemas e as erosões se tornem marcados em aproximadamente 10 a 21 dias. O desconforto é intenso e pode ser aliviado com compressas frias ou gel de lidocaína tópico. A leucoplasia oral displásica localizada é tratada com excisão cirúrgica, eletrocirurgia, criocirurgia ou vaporização com laser de CO_2. O gel de tretinoína (Retin-A®) mostra apenas um efeito limitado no controle da leucoplasia.



Figura 21-37 Leucoplasia. Uma placa fina e branca esteve presente sobre o lábio por mais de 2 anos. Esse paciente fumava.

CARCINOMA VERRUCOSO

O carcinoma verrucoso (CV) é um termo de abrangência para três entidades raras: a papilomatose oral florida (Fig. 21-38), o condiloma gigante de Buschke-Löwenstein (períneo) (Fig. 21-39) e o epitelioma *cuniculatum* (superfície plantar do pé) (Fig. 21-40). O carcinoma verrucoso pode ocorrer em outros locais. Eles se desenvolvem tipicamente em locais de irritação crônica e inflamação. O termo carcinoma verrucoso foi cunhado para denotar um carcinoma de células escamosas localmente agressivo, exofítico e de baixo grau com pouco potencial metastático. Os carcinomas verrucosos têm sido reportados em muitas outras superfícies da pele. Os carcinomas verrucosos são causados provavelmente pelos papilomavírus humano (HPVs) e são mais frequentemente associados aos HPV-6 e HPV-11. É possível que eles representem uma lesão intermediária em um contínuo patológico do condiloma até o carcinoma de células escamosas. Todas as três entidades possuem um potencial biológico similar e mostram um crescimento volumoso, exofítico, fungoide e, histologicamente, com um alto grau de diferenciação celular. Um tumor de crescimento lento se estende na área da superfície, comprime localmente e desaloja, em vez de infiltrar, as estruturas contíguas e raramente sofre metástase. Histologicamente, o tumor exibe um espessamento epidérmico maciço com invasão local menos atipia celular. Nos seus estágios precoces, todos os tumores podem ser con-



Figura 21-38 Papilomatose oral florida. Um crescimento branco e verrucoso que pode se estender amplamente sobre a mucosa oral.



Figura 21-39 O condiloma gigante de Buschke-Löwenstein ocorre sobre a genitália masculina e feminina. Eles aparecem inicialmente como verrugas, mas crescem inexoravelmente a despeito das múltiplas tentativas de tratamento tópico conservativo e cirúrgico.



Figura 21-40 Epitelioma *cuniculatum*. Uma lesão estava presente por meses e foi suspeita de ser uma verruga plantar.

fundidos com verrugas. Contudo, os tumores não respondem aos procedimentos localmente destrutivos e vagarosamente, durante meses ou anos, aumentam de tamanho, tornam-se endurecidos e penetram profundamente na derme. A excisão local conservativa, a cirurgia de Mohs microscopicamente controlada, a radioterapia, o laser de CO_2, a quimioterapia sistêmica e a administração de acitretina e interferon-1 intralesional têm sido todos defendidos.

PAPILOMATOSE ORAL FLORIDA. A incidência de CV entre os carcinomas orais é de 2% a 12%. Esses tumores bastante raros são mais frequentemente reportados em homens brancos entre 55 e 65 anos de idade. O hábito de mascar tabaco é um fator de risco. Muitos pacientes têm higiene oral pobre ou dentaduras. As lesões precoces aparecem como sinais brancos sobre a base vermelha. As lesões se desenvolvem em tumores extensos cinza esbranquiçados, verrucosos com uma superfície profundamente fendida sobre a mucosa gengival e pode se estender por toda a mucosa oral e para dentro da laringe e traqueia (Fig. 21-38). A agressão local com a invasão no osso, no músculo e na glândula salivar ocorreu em 53% dos casos em um estudo. Infecções múltiplas com os HPVs de baixo e alto riscos e sua rápida replicação durante a hiperceratinização podem participar da histogênese do CV oral. *PMID: 18580072*

O nevo esponjoso branco é autossômico dominante e é caracterizado por lesões brancas que aparecem do nascimento até a adolescência.

O TUMOR DE BUSCHKE-LÖWENSTEIN. Esse tumor, um condiloma acuminado semelhante ao carcinoma, é o carcinoma verrucoso da superfície mucosa anogenital (Fig. 21-39). A incidência varia de 5% a 24% de todos os cânceres de pênis. Esses tumores ocorrem mais comumente em homens não circuncidados sobre a glande e o prepúcio e possuem a mesma aparência clínica na vulva, na vagina, no cérvix e anorreto. A transformação para o carcinoma invasivo tem sido descrita.

CARCINOMA VERRUCOSO (EPITELIOMA *CUNICULATUM*) PLANTAR. Esse tumor ocorre em homens idosos com uma média de idade de 60 anos (Fig. 21-40). Os tumores exofíticos com ulceração e descarga irregular de odor das cavidades de drenagem causam dor e sangramento. Esse tumor mimetiza uma variedade de outras lesões de pele com seu início insidioso. As verrugas plantares, as úlceras isquêmicas, o melanoma e o CEC devem ser considerados.

LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS

Uma variedade de neoplasmas de células T e B podem envolver a pele, tanto primária como secundariamente (Tabela 21-6). O termo *linfoma cutâneo primário* refere-se aos linfomas cutâneos de célula T (LCCTs) e linfomas cutâneos de célula B (LCCBs) que se exibem na pele sem nenhuma evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico. Depois do trato gastrointestinal, a pele é o segundo local mais comum do linfoma não Hodgkin extranodal, com uma estimativa de incidência anual de 1:100.000.

Tabela 21-6 Frequência Relativa e Sobrevida de Cinco Anos Doença-Específica de 1905 Linfomas Cutâneos Primários Classificados de Acordo com a Classificação OMS-EORTC

Classificação OMS-EORTC	N°*
Linfoma de células T Cutâneo	
Comportamento clínico indolente	
Micose fungoide	800
MF foliculotrópica	86
Reticulose pagetoide	14
Cútis fraca granulomatosa	4
Linfoma primário cutâneo de células grandes anaplásico	146
Papulose linfomatoide	236
Linfoma de células T subcutâneo tipo paniculite	18
Linfoma cutâneo primário de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica	39
Comportamento clínico agressivo	
Síndrome de Sézary	52
Linfoma cutâneo de células T/NK primário tipo nasal	7
Linfoma cutâneo primário agressivo de célula T CD8+	14
Linfoma cutâneo primário de células T	13
Linfoma cutâneo primário de células T periférico, não especificado	47
Linfoma de células B cutâneo	
Comportamento clínico indolente	
Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal	127
Linfoma cutâneo primário centro-folicular	207
Comportamento clínico intermediário	
Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna	85
Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outros	4
Linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B	6

De Blood 105(10):3768-3785, 2005; Epub 2005 Feb 3. *PMID: 15692063*

*Os dados estão baseados em 1905 pacientes com um linfoma cutâneo primário registrado no Dutch and Austrian Cutaneous Lymphoma Group entre 1986 e 2002.

LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T

O termo linfoma cutâneo de célula T (LCCT) abrange um amplo grupo de neoplasmas linfomatosos de células T auxiliadoras que estão presentes na pele, mas que mais tarde envolvem os linfonodos, as células sanguíneas periféricas e a víscera. Elas variam na histologia, no imunofenótipo e no prognóstico. O LCCT tem substituído a doença de Hodgkin como o linfoma adulto mais comum. Essas doenças são raramente, se é que de fato o são, curáveis e necessitam de um manejo crônico.

MICOSE FUNGOIDE

A micose fungoide (MF) é a forma mais comum do linfoma cutâneo de célula T. Ela é um raro linfoma não Hodgkin de etiologia desconhecida. A incidência do LCCT desde 1973 a 2002 foi de 6,4 casos por milhão. A micose fungoide responde por 72% dos LCCTs, a síndrome de Sézary responde por 2,5%. A incidência do LCCT é 50% maior em pessoas negras do que em pessoas brancas. Os homens são afetados duas vezes mais frequentemente do que as mulheres, e a incidência aumenta consideravelmente com a idade. Casos de micose fungoide na infância já foram reportados.

CURSO DA MF. A doença inicia insidiosamente em adultos. Uma erupção persistente em jovens adultos deve ser avaliada para um possível LCCT. A imunocompetência dos pacientes com LCCT varia e isso afeta o seu curso clínico e a resposta à terapia. As lesões da pele evoluem de máculas até placas finas e tumores. A doença progride até o envolvimento sistêmico à medida que as células perdem a sua afinidade pela epiderme, alteram a sua superfície de expressão e se expandem para dentro da derme, do sangue periférico e dos linfonodos. A doença tem um excelente prognóstico em seu estágio inicial, quando está confinada à pele. A doença é fatal uma vez que a dispersão sistêmica tenha ocorrido. O estadiamento da doença é baseado no grau de envolvimento da pele. Para a micose fungoide limitada a sinal ou placa, o tratamento é a terapia direcionada à pele, a qual pode atingir as células T malignas e as células de Langerhans.

TEORIA MOLECULAR DA ORIGEM. A LCCT é uma malignidade de um único clone de células CD4 positivas. Cada paciente desenvolve um clone único de células malignas com receptores de superfície únicos. A doença avança com o desenvolvimento de subclones progressivamente mais agressivos. Inicialmente, as células de Langerhans carregam antígenos provenientes da pele para os linfonodos periféricos, onde elas apresentam os antígenos às células CD4 positivas e convertem-nas em células do linfoma cutâneo de célula T (LCCT). As células T adquirem antígenos linfoides cutâneos (CLA) sobre a sua superfície, os quais atuam como um receptor de direcionamento seletivo para a pele. O CLA permite a aderência das células T aos vasos sanguíneos dérmicos e confere às células a habilidade de se infiltrarem na pele. Uma característica única do LCCT de estágio precoce é o epidermotropismo, com o qual as células malignas são encontradas na proximidade da epiderme, onde o ambiente de crescimento celular conduz a sua proliferação. Um segundo conjunto de peptídeos antigênicos permite o ataque imunológico contra as células malignas através do uso da fotoferese.

CÉLULAS T MALIGNAS. As células malignas funcionam como células T, mas elas possuem uma propensão de se alojarem na pele, de serem ativadas e persistirem em seu estado ativo e, mais tarde, alcançar a dominância clonal e se acumular na pele, nos linfonodos e no sangue periférico. A síndrome de Sézary é uma forma mais agressiva do linfoma cutâneo de células T no qual a pele é difusamente afetada e as células malignas são encontradas no sangue periférico. Muitas outras formas de linfoma de células T existem (Tabela 21-6), as quais são todas caracterizadas por expansões das células T malignas para dentro da pele.

CAPACIDADE DE DIRECIONAMENTO DAS CÉLULAS MALIGNAS PARA A PELE. Os linfócitos malignos se alojam na pele através de interações com as células endoteliais capilares dérmicas (Fig. 21-41). As células circulantes de linfoma extravasam através das células endoteliais e para dentro da derme. As células de linfoma, as quais agora possuem uma afinidade pelas células epidérmicas, formam aglomerados ao redor das células de Langerhans, constituindo os microabscessos de Pautrier. Os linfócitos malignos epidérmicos pertencem a um clone maligno e estão presentes em pequeno número no infiltrado dérmico. Com o tempo, as células malignas podem perder a sua dependência ao ambiente cutâneo, alterar a sua superfície de expressão e se expandir para dentro da derme, do sangue periférico e dos linfonodos.

DIAGNÓSTICO. O diagnóstico é feito através do reconhecimento das características clínicas dos vários estágios da doença e é apoiado por estudos laboratoriais (Tabela 21-7). Biopsias múltiplas em locais diferentes são úteis. É importante fazer a biopsia de lesões suspeitas cedo o bastante para que o tratamento potencialmente curativo possa ser iniciado. Os estudos imunofenotípicos e de rearranjos gênicos podem confirmar a suspeita clínica quando a histologia é equívoca. A avaliação para o envolvimento sistêmico inclui o exame do sangue periférico para as células de Sézary e a biopsia dos linfonodos palpáveis.

PROGRESSÃO DA DOENÇA. Existem quatro fases na evolução da doença: pré-MF, mácula (achatado, escamoso, vermelho e algumas vezes pruriginoso), placa e tumor. A maioria dos pacientes com sinais ou placas não possui progressão da doença. As lesões das últimas três fases podem estar presentes simultaneamente. A eritrodermia pode ocorrer a qualquer momento. Existem muitas variantes clínicas. A linfadenopatia pode se desenvolver em qualquer estágio. O tempo de sobrevida é de menos de 3 anos uma vez que a fase tumoral tenha se iniciado. Apesar dos novos métodos de diagnóstico laboratoriais, o reconhecimento dos sinais físicos da doença pelo clínico e a histologia de rotina continuam os métodos mais sensíveis de detecção.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA PRECOCE. A micose fungoide precoce pode ser confundida com um eczema. Um sistema de placar de quatro pontos foi desenvolvido para auxiliar o diagnóstico da doença precoce (Tabela 21-7).

CRITÉRIOS CLÍNICOS

Uma descrição dos achados de critérios clínicos para a doença precoce é apresentada no Quadro 21-5.

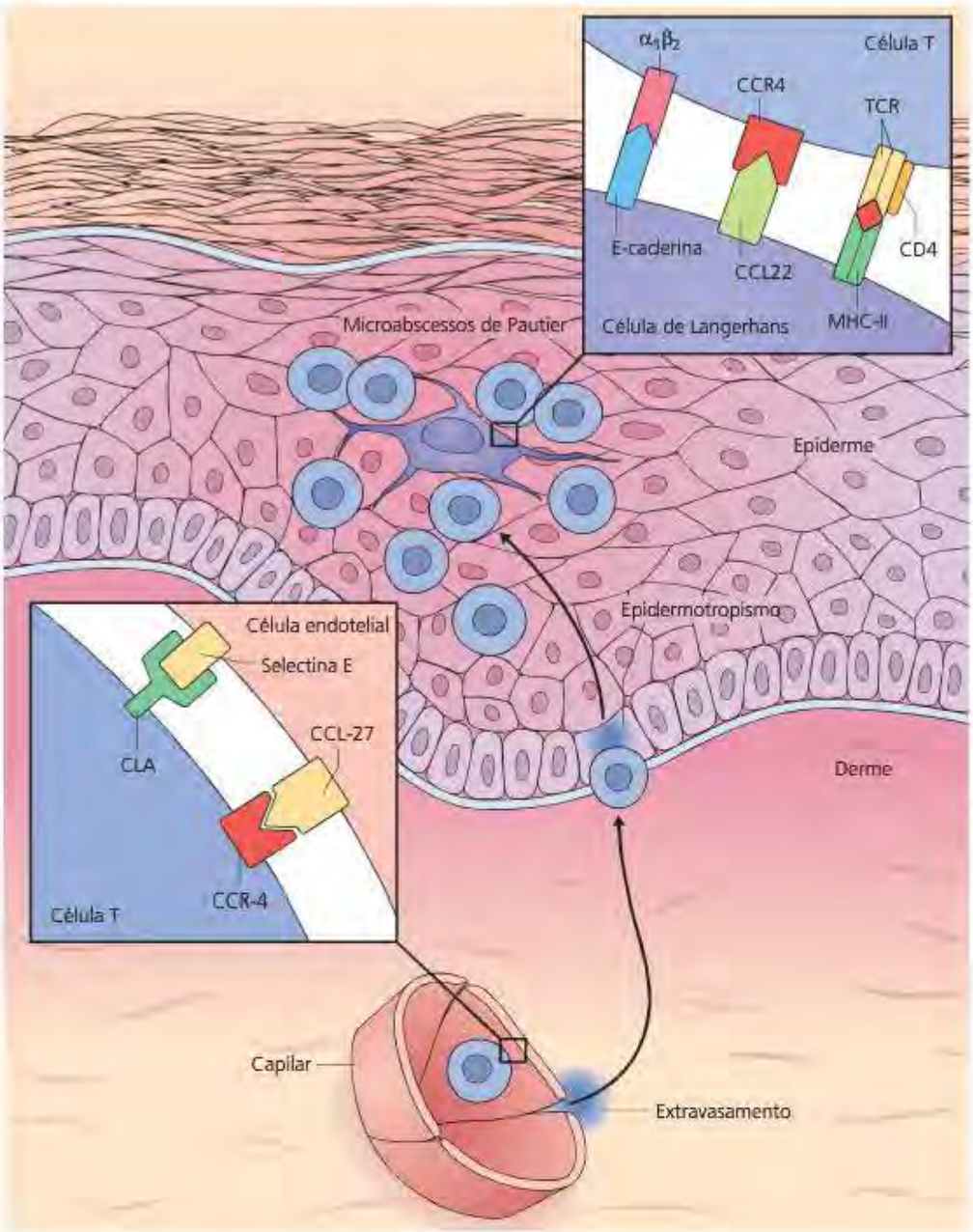


Figura 21-41 A micose fungoide é um câncer das células T residentes na pele. No linfoma cutâneo de células T, as células residem na pele através da interação com as células endoteliais capilares dérmicas e extravasam dentro da derme. Desse ponto, as células de linfoma exibem uma afinidade pelas células epidérmicas e formam aglomerados ao redor das células de Langerhans, formando os microabscessos de Pautrier, os quais podem ser observados com o exame histológico. Girardi M et al: *N Engl J Med* 350(19):1978-1988, 2004. *PMID: 15128898*

Quadro 21-5 **Descrição dos Critérios: Micose Fungoide Precoce**

A. HISTÓRIA

Doença persistente

As lesões aumentam em tamanho e número com o tempo. Elas não melhoram completamente com os corticosteroides tópicos e voltam a ocorrer quando a terapia é descontinuada ou eles continuam a se desenvolver nas áreas não tratadas. As erupções por drogas podem fazer o mesmo, e um ensaio de descontinuação da droga pode ser indicado.

B. MORFOLOGIA DAS LESÕES

As lesões de MF em fase de mácula variam em tamanho (>5 cm em diâmetro), forma e cor. As lesões não tratadas se expandem lentamente para formar lesões bem demarcadas que podem coalescer ou sofrer melhora espontânea. A progressão e a regressão produzem lesões de formas irregulares. A poiquilodermia é a justaposição local da pigmentação estampada, telangiectasia e atrofia epidérmica (enrugamento papel de cigarro) intercalada com leve infiltração. Os sinais poiquilodermatosos persistentes sobre a pele não exposta ao sol, particularmente as nádegas, devem ser consideradas MF até que se prove o contrário pela biopsia.

C. NÚMERO DE LESÕES

A maioria dos pacientes se apresenta com lesões múltiplas e inúmeros locais de envolvimento. As desordens que podem ser confundidas com a MF unilesional são o eczema numular, o líquen simples crônico, o eritema migrans crônico e a *tínea corporis*.

D. DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES

As lesões se desenvolvem inicialmente com frequência sobre a pele relativamente não exposta ao sol, tais como o tronco abaixo da linha da cintura (distribuição "roupa de banho"), flancos, mamas, face interna da coxa, face interna dos braços e áreas periaxilares.

Tabela 21-7 Algoritmo para o Diagnóstico da Micose Fungoide (MF) Precoce*

(Um total de 4 pontos é requerido para o diagnóstico da MF baseado em qualquer combinação de pontos provenientes dos critérios clínico, histopatológico, biológico molecular e imunopatológico.)

Critérios	Sistema de pontuação
Clínico	
Básico Sinais na pele/placas finas persistentes e/ou progressivas	2 pontos pelos critérios básicos e mais dois critérios adicionais
Adicional 1. Local não exposto ao sol 2. Variação de tamanho/forma 3. Poiquilodermia	1 ponto pelos critérios básicos e um critério adicional
Histopatologia	
Básico Infiltrado linfoide superficial	2 pontos pelos critérios básicos e mais dois critérios adicionais
Adicional 1. Epidermotropismo sem espongiose 2. Atipia linfoide†	1 ponto pelos critérios básicos e um critério adicional
Biológico Molecular (análise de rearranjo do gene do receptor de célula T)	
1. O padrão clonal de células T deve ser detectado por análise baseada em PCR dos rearranjos do gene do receptor de célula T (TCR)‡	1 ponto pela clonalidade
Imunopatológico (imunofenotipagem)§	
1. <50% de células T $CD2^+$, $CD3^+$ e/ou $CD5^+$ 2. <10% de células T $CD7^+$ 3. Discordância epidérmica/dérmica de CD2, CD3, CD5 ou CD7‖	1 ponto por um ou mais critérios

Adaptado de *J Am Acad Dermatol* 53(6):1053-1063, 2005. *PMID: 16310068*

*Proposto pela The International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL).

†A atipia linfoide é definida como células com núcleos aumentados hipercromáticos e contornos irregulares ou cerebriformes.

‡Entre em contato com o laboratório para determinar o espécime requerido (p. ex., tecido recém-congelado, bloco processado em parafina e fixado em formalina).

§Entre em contato com o laboratório para determinar o espécime requerido (p. ex., biopsia por punção de 5 mm submetida em meio de cultura para tecido não congelada ou fixada).

‖Deficiência do antígeno de células T confinada à epiderme.

CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS

Os espécimes de biopsia devem possuir um infiltrado linfoide superficial. O epidermotropismo sem espongiose e atipia linfoide, ambos, qualificam como 1 ponto.

As células linfoides atípicas presentes são ligeiramente mais largas do que os linfócitos normais e possuem um núcleo hipercromático, de contorno irregular (convoluto). Tais células foram designadas como "células micóticas", "células de Lutzner" ou "células de Sézary".

O diagnóstico histológico de MF é difícil por causa das muitas mudanças súbitas, a maior parte das quais pode estar presente em algum grau em muitas condições cutâneas inflamatórias e neoplásicas. Uma perfuração inicial de biopsia vai confirmar a natureza linfoide da lesão. Dessa forma, a MF precoce deve ser diferenciada das desordens inflamatórias.

O patologista observa várias características: microabscessos de Pautrier (linfócitos atípicos em coleção dentro da epiderme), linfócitos em halo (causado por um artefato da retração ao redor dos linfócitos intraepidérmicos), exocitose (presença de linfócitos dentro da epiderme), linfócitos intraepidérmicos convolutos e linfócitos alinhados dentro da camada basal ("colar de pérolas").

Biopsias múltiplas provenientes de uma variedade de lesões podem ser requeridas. Parar com todos os tratamentos tópicos e imunossupressores sistêmicos pelo menos 2-4 semanas antes de realizar a biopsia.

CRITÉRIOS BIOLÓGICOS MOLECULARES

Um padrão dominante clonal de célula T deve ser detectado por uma análise baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR) para rearranjos no gene do receptor de célula T. Isto qualifica 1 ponto.

A proliferação clonal de um único linfócito é uma característica de malignidade. As populações de linfócitos neoplásicos contêm o mesmo rearranjo gênico. O rearranjo clonal dos genes do receptor de células T (TCR) pode ser demonstrado nos tecidos lesionados em muitos casos. As populações de linfócitos reativos contêm uma mistura de rearranjos gênicos. Um método recomendado utiliza o DNA extraído dos tecidos recém-congelados e uma análise da clonicidade baseada em PCR dos rearranjos no gene γ do receptor de célula T. A PCR pode ser usada para monitorar a resposta à terapia através da detecção da presença ou ausência de clone maligno na pele ou sangue.

CRITÉRIOS IMUNOPATOLÓGICOS

Esse processo é usado para identificar células baseado no tipo de antígenos ou marcadores na superfície da célula. Os estudos com seções parafinizadas ou congelados que utiliza um painel de anticorpos para a superfície celular ou para moléculas citoplasmáticas vai demonstrar a perda de um ou mais antígenos associados à célula T (tais como CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD26) nas células T neoplásicas. A perda da expressão de CD7 não é um marcador confiável. Uma de três características deve estar presente para gerar 1 ponto: perda de antígenos de célula T com menos de 50% das células T expressando CD2, CD3 e/ou CD5; menos de 10% de células T expressando CD7; ou discordância dérmica/epidérmica para a expressão de CD2, CD3, CD5 e/ou CD7.

PROCEDIMENTOS DE ESTADIAMENTO. Uma linha-base de procedimento inclui o exame físico. Documente a presença de linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Obtenha uma contagem completa das células sanguíneas (reveja o esfregaço de cobertura amarelada para as células de Sézary), análise da biopsia com rearranjo gênico, realize estudos de citometria de fluxo do sangue para detectar um clone maligno circulante e obtenha escaneamentos tomográficos computadorizados do tórax, abdome e pélvis.

ESTADIAMENTO. O estadiamento no diagnóstico inicial é útil na condução do tratamento e possui valor prognóstico. A maioria dos cânceres é estadiada pelo sistema TNM. O estágio T descreve o tumor, N o status nodal e M a presença ou ausência de metástase. Uma classificação de estadiamento modificada descreve novos subgrupos de prognóstico (Quadro 21-6).

PROGNÓSTICO. Os pacientes com doença T1 possuem a mesma expectativa de vida do que indivíduos de idade correspondente. Os pacientes com a doença T2 possuem uma sobrevida média em torno de 10 a 12 anos e um risco de 25% de progredir para uma doença mais avançada. Os pacientes somente com tumores ou eritrodermia possuem uma sobrevida média de 4-5 anos. O alargamento nodal pode não sugerir envolvimento pato-

Quadro 21-6 **Estadiamento pela Classificação TNM para Definir a Micose Fungoides segundo The American Joint Committee on Cancer (AJCC)**

Definições do TNM(B)

Tumor primário (T)

T1: Mácula/placa limitado (< 10% da superfície da pele envolvida)
T2: Mácula/placa generalizado (≥ 10% da superfície da pele envolvida)
T3: Tumores cutâneos (um ou mais)
T4: Eritrodermia generalizada (com ou sem máculas, placas ou tumores)
[NOTA: A patologia de T1-T4 é diagnóstica do linfoma de células T cutâneo (CTCL). Quando características de mais de um tumor tipo T existe, ambas são registradas e a mais alta é usada para o estadiamento, por exemplo, T4(3).]

Linfonodos regionais (N)

N0: Linfonodos clinicamente não envolvidos; a patologia é negativa para CTCL.
N1: Linfonodos clinicamente aumentados, histologicamente não envolvidos; a patologia é negativa para CTCL.
N2: Linfonodos clinicamente não aumentados, histologicamente envolvidos; a patologia é positiva para CTCL.
N3: Linfonodos aumentados e clinicamente envolvidos; a patologia é positiva para CTCL.

Metástase distante (M)

M0: ausência de doença visceral
M1: doença visceral presente
A classificação TNM inclui uma subcategoria para pacientes LCCT:

Envolvimento sanguíneo (B)

B0: Ausência de células atípicas circulantes (<1.000 células de Sézary [$CD4^+/CD7^-$]/ml)
B1: Células atípicas circulantes (≥ 1.000 células de Sézary [$CD4^+/CD7^-$]/ml)
B2: Envolvimento leucêmico definido pela contagem absoluta das células de Sézary ≥ 1.000 células por µl, razão CD4/CD8 ≥ 10 por citometria de fluxo, expressão aberrante de marcadores de células T normais, evidência molecular de clonalidade ou anormalidade cromossômica em um clone de célula T

Agrupamentos dos estágios TNM

Estágio IA
T1, N0, M0
Estágio IB
T2, N0, M0
Estágio IIA
T1-T2, N1, M0
Estágio IIB
T3, N0-N1, M0
Estágio IIIA
T4, N0, M0
Estágio IIIB
T4, N1, M0
Estágio IVA
T1-T4, N2, M0
T1-T4, N3, M0
Estágio IVB
T1-T4, N0, M1
T1-T4, N1, M1
T1-T4, N2, M1
T1-T4, N3, M1

lógico. A presença de elevados números de células T $CD8^+$ na pele é um bom fator prognóstico. A imagem com a TC é realizada para a doença T3-4 para acessar o envolvimento visceral e nodal. O escaneamento da tomografia de emissão de pósitrons (PET) pode aumentar a sensitividade de detecção dos linfonodos afetados.

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Pré-MF. A fase de pré-MF é a primeira fase na qual o diagnóstico é suspeito, mas ele não pode ser feito através de critérios clínicos ou histológicos. Essa fase pré-micótica persiste por meses ou anos e é suspeitada quando a inflamação persiste e recorre após cursos repetidos de esteroides tópicos. A remissão espontânea ocorre. As erupções pruríticas não específicas ou o prurido sozinho pode ser a única manifestação. Uma erupção eritematosa, esfoliante, tipo eczematosa ou tipo psoríase e uma erupção atrófica, estampada, telangiectática referida como parapsoríase de grandes placas ou poiquilodermia atrofiante vascular pode ocorrer. Essas duas últimas dermatoses possuem aspectos característicos que permitem predizer com um alto grau de certeza que a evolução da MF típica pode ocorrer. Essas dermatoses podem estar presentes por períodos tão longos quanto 35 anos antes que as placas e os tumores de MF se desenvolvam.

Forma eczematosa. A forma eczematosa se apresenta com áreas persistentes, não específicas, planas, vermelhas, que coçam, eczematosas que lembram o eczema asteatótico ou a dermatite atópica, com a diferença que as lesões tendem a permanecer fixas em local e tamanho e as margens são precisamente delineadas (Figs. 21-42 e 21-43).

A lesão poiquilodermia-parapsoríase. As lesões de parapsoríase em placas são precisamente circunscritas e possuem um eritema tênue e algumas vezes um aspecto amarelado, uma escamação fina e uma superfície levemente pregueada. Sobre o tronco e membros as lesões medem usualmente 1 a 5 cm e são redondas, ovais ou digitiforme (*digitate dermatosis*). Sobre as nádegas e coxa, onde elas ocorrem mais comumente, as lesões se apresentam como sinais tão grandes quanto 15 cm. Os pacientes com lesões tipo parapsoríase de longo termo as quais são resistentes ao tratamento convencional requerem monitoramento cuidadoso para um possível desenvolvimento de linfoma cutâneo (Fig. 21-44).

A poiquilodermia atrofiante vascular é um termo usado para descrever lesões que possuem telangiectasia, pele "papel de cigarro" com atrofia fina e pregueada e pigmentação estampada (Figs. 21-45 e 21-46). O aparecimento das mudanças poiquilodermatosas é um sinal ameaçador. Os termos parapsoríase variegata ou parapsoríase liquenoide são usados para descrever variantes dessas lesões que se apresentam com um padrão em forma de rede ou reticulado.

O exame histológico de sinais precoces mostra um infiltrado superficial em forma de faixa ou um infiltrado liquenoide, que consiste predominantemente em linfócitos e histiócitos. As células atípicas com tamanho que varia de pequeno a médio, altamente indentadas (cerebriformes) e, algumas vezes, com núcleos hipercromáticos são poucas e na sua maior parte confinadas à epiderme (epidermotropismo). Elas colonizam a camada basal da epiderme tanto como células únicas, frequentemente em forma de halo quanto em uma configuração linear.

Estágio de sinal. A doença entra no estágio de sinal quando as mudanças histológicas são características da MF. A morfologia da lesão não muda necessariamente.

Estágio de placa. O estágio de placa é alcançado gradualmente quando as áreas sombreadas com tons que variam do vermelho até o marrom, e algumas vezes escamosas, tornam-se mais elevadas do que a pele circundante não envolvida em virtude da acantose (espessamento da epiderme). As placas podem surgir da pele não envolvida. A coceira torna-se mais persistente e intensa e pode ser intolerável. As placas variam na forma com padrões redondo, oval, arciforme ou serpiginosas, ocasionalmente com clareamento central.



Figura 21-42 A fase eczematosa ou de sinal se apresenta com máculas eritematosas que possuem uma escama fina. As lesões podem ser múltiplas. A coceira é variável. As lesões são hipopigmentadas ou hiperpigmentadas em indivíduos de pele escura. Os sinais evoluem lentamente para placas.



Figura 21-43 Os sinais podem afetar qualquer área, mas eles são encontrados mais frequentemente em locais protegidos do sol, tais como as nádegas e tronco inferior. As lesões precoces se parecem com o eczema numular. Eles tendem a permanecer fixados no local por meses.

LESÕES POIQUILODERMIA-PARAPSORÍASE



Figura 21-44 Parapsoríase (pequenas placas). As lesões são bem circunscritas, levemente escamosas, amarelo-claro, placas superficiais ovais que estão concentradas sobre o tronco. Um padrão digitar que segue o dermatoma é característico. Essa forma da doença raramente degenera para um linfoma. A parapsoríase em grandes placas e irregulares tem o potencial de progredir para o linfoma de célula T cutâneo.



Figura 21-45 Lesões poiquilodérmicas. A pele é atrófica, enrugada, seca e despigmentada com telangiectasias.



Figura 21-46 Micose fungoide (poiquilodermia atrofiante vascular). Placas vermelho-amarronzadas e hiperpigmentadas com uma superfície atrófica e enrugada tendem a permanecer fixadas no local.

ESTÁGIO DE PLACA DA MICOSE FUNGOIDE



Figura 21-47 As placas precoces possuem uma superfície de escamação fina. As lesões bem demarcadas e eritematosas evoluem lentamente para tumores.



Figura 21-48 As placas anulares ou serpiginosas podem ser numerosas. A melhora central pode ocorrer. A coceira pode ser intensa nesse estágio.



Figura 21-49 As placas largas haviam evoluído lentamente de lesões maculares estáveis, escamosas e de aparência eczematosa.

A extensão do envolvimento varia desde poucas áreas isoladas até uma porção significativa de pele (Figs. 21-47 a 21-49). A infiltração de toda a pele produz um couro vermelho espessado com escamação (dermatite esfoliante) ou sem escamação (eritrodermia). A MF pode se iniciar como uma eritrodermia esfoliativa. A infiltração e as placas nas áreas pilosas podem produzir alopecia.

Histologicamente o epidermotropismo é mais pronunciado do que os sinais. A presença de coleções intraepidérmicas de células atípicas (microabscessos de Pautrier) é observada apenas em uma minoria dos casos. Com a progressão para o estágio de tumor, os infiltrados dérmicos tornam-se mais difusos e o epidermotropismo pode ser perdido. O infiltrado torna-se misto (linfócitos, eosinófilos e plasmócitos) à medida que o estágio de placa progride. As células tumorais aumentam de número e tamanho e apresentam proporções variáveis de células cerebriformes pequenas, médias e grandes, células blásticas com núcleo proeminente e formas intermediárias. A transformação para um linfoma difuso de grandes células que pode ser tanto $CD30^-$ quanto $CD30^+$ pode ocorrer e está frequentemente associado a um pior prognóstico.

Estágio tumoral. Os tumores se desenvolvem de placas preexistentes ou da eritrodermia, ou podem se originar da pele vermelha ou normal. A coceira pode diminuir de intensidade. Os tumores variam em tamanho, alguns se tornam enormes ou com formato de cogumelo (por isso o termo micose fungoide, o qual tem sido usado por 150 anos) (Figs. 21-50 a 21-52). A necrose e a ulceração das placas e dos tumores são comuns.

Nos estágios iniciais a doença permanece confinada à pele. A linfadenopatia superficial pode ser detectada no estágio de placa e a linfadenopatia profunda com metástase visceral, tal como para o baço, os pulmões ou o trato gastrointestinal, pode ocorrer durante o estágio tumoral.

ESTÁGIO TUMORAL



Figura 21-50 Os tumores são ulcerados e exofíticos. Eles se assemelham a uma infecção micótica, por isso o termo arcaico micose fungoide.



Figura 21-51 Os tumores vermelho-violeta cupuliformes podem ser exofíticos ou ulcerados.



Figura 21-52 Os tumores disseminados possuem um padrão anular ou serpiginoso com melhora central.

SÍNDROME DE SÉZARY

A síndrome de Sézary (SS), forma leucêmica da MF, é um linfoma agressivo (Fig. 21-53). A taxa estimada para uma sobrevida de 5 anos é de 11%. A SS consiste na tríade eritrodermia, linfadenopatia e linfócitos cerebriformes (células de Sézary) no sangue periférico, nos linfonodos e na pele. Os pacientes podem ter prurido generalizado, dermatite esfoliativa e espessamento da pele, ectrópio, alopecia e espessamento das palmas e plantas. O eritema pode se acentuar e empalidecer durante o dia ou pode desaparecer e ser substituído por placas e tumores. Evidências que confirmam o diagnóstico incluem as células de Sézary abrangendo mais de 5% a 20% dos linfócitos circulantes ou mais de 1.000/mm^3, uma população expandida de linfócitos $CD4^+/CD7^-$ circulantes por citometria de fluxo, uma razão CD4/CD8 elevada ou um rearranjo genético clonal do gene *TCR*. A biopsia da pele pode revelar características que se assemelham àquelas encontradas nos estágios iniciais da MF clássica. As células circulantes com núcleos hiperconvolutos (células de Sézary) parecem ser idênticas àquelas encontradas nos infiltrados da pele na MF (Fig. 21-54).



Figura 21-53 Síndrome de Sézary. Eritrodermia generalizada com escamação e espessamento das palmas e plantas.

TRATAMENTO. Consulte os Quadros 21-7 a 21-9 para os esquemas de tratamento para MF/SS. Consulte a *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (www.nccn.org) para uma discussão do tratamento em todos os estágios do linfoma cutâneo de células T. Para a micose fungoide limitada a mácula ou placa o tratamento de escolha é frequentemente uma terapia direcionada para a pele, a qual potencialmente pode atingir simultaneamente tanto as células T malignas quanto as células de Langerhans estimulantes.

Esses tipos de tratamento produzem remissões, mas remissões a longo prazo são desconhecidas. O tratamento é considerado paliativo para a maioria dos pacientes, embora uma significativa melhora sintomática seja regularmente obtida.

Alguns especialistas pensam que a doença pode ser curada com um tratamento agressivo quando ela está confinada à pele. A doença estável, localizada e sem placas pode perdurar por anos. Em virtude da eficácia da mostarda nitrogenada tópica, do PUVA e da radioterapia em induzir e manter as remissões, raramente observamos a evolução rápida da doença em pacientes nos quais o LCCT é diagnosticado precocemente. Os pacientes com estágio clínico IA da micose fungoide que são tratados não possuem uma expectativa de vida alterada. Menos de 10% progridem para estágios mais avançados e poucos morrem da doença. A terapia para o LCCT é dependente do estágio clínico. A meta da terapia é atingir e manter uma remissão ou obter uma paliação nos casos avançados. A doença clinicamente visível deve ser tratada. Os pacientes em remissão devem ser observados indefinidamente. A terapia de manutenção é rotina em alguns centros.

Mostarda nitrogenada tópica. A aplicação tópica de mecloretamina tem produzido regressão das lesões cutâneas com eficácia particular nos estágios iniciais da doença. A taxa geral de remissão completa é relatada para o estágio cutâneo, 50% a 80% dos pacientes com classificação T1 no TNM e 25% a 75% dos pacientes T2 tem respostas completas. Os tratamentos são usualmente continuados por 2-3 anos. Uma sobrevida de 5 anos consecutivos livre da doença pode ser possível em 33% dos pacientes T1. A mecloretamina tópica é uma terapia efetiva e conveniente para os pacientes com micose fungoide com sinal ou placa limitado. A mostarda nitrogenada tópica (frasco de 10 mg) tem sido



Figura 21-54 Células de Sézary. Os núcleos são hiperconvolutos.

usada por mais de 20 anos. Não há absorção sistêmica (o monitoramento laboratorial não é requerido). Uma solução aquosa (10 a 20 mg/dl) é preparada pelo paciente ou uma pomada (10 a 20 mg de mecloretamina [HN2]/100 gm de Aquaphor®) é preparada pelo farmacêutico. A solução é aplicada diariamente com um pano ou pincel em toda a superfície do corpo, exceto na virilha. As áreas de atividade da doença podem se tornar inflamadas. Após muitas semanas, o tratamento é limitado à área afetada. Os respondedores lentos são tratados duas vezes ao dia ou com concentrações maiores (30 a 40 mg/dl). A aplicação é continuada até a completa melhora. Um ensaio de 2-6 meses de aplicação diária da solução (opcionalmente na lesão ou em toda a superfície do corpo) ou um ensaio de 6-12 meses é sugerido. O ensaio é seguido da terapia de manutenção (em média 6 meses). As reações de hipersensibilidade aguda ou retardada (5% com a pomada, > 30% aquosa) ocorrem. A dessensibilização é então concluída e o tratamento é retomado. Respostas completas foram obtidas em 80%, 68% e 61% dos pacientes nos estágios IA, IB e IIA da doença, respectivamente. A carmustina tópica (BCNU) é também efetiva, mas ocorre absorção sistêmica. As telangiectasias podem se desenvolver onde a droga é aplicada. Embora a taxa de resposta à radioterapia de pele total tenha sido superior à da mecloretamina tópica, os resultados de sobrevida a longo prazo foram similares. Mantenha a medicação refrigerada. A medicação está disponível com diversos farmacêuticos, incluindo Crown Drugs (Filadélfia, Pensilvânia) ou no Yale Medical Center Pharmacy (New Haven, Conn).

Corticosteroides tópicos. Os corticosteroides tópicos, especialmente os compostos de classe I, são um tratamento efetivo para a micose fungoide no estágio de mácula. Os corticosteroides produzem taxas totais de resposta de 94% (63% de resposta completa) na doença T1, que é comparável aos resultados observados com a quimioterapia tópica. A taxa de resposta completa decresce para 25% na doença T2. A maioria dos pacientes foi tratada com creme emoliente de propionato de clobetasol.

Bexaroteno. O bexaroteno retinoide gel a 1% (Targretin®) tem uma taxa geral de resposta de 44% a 63% (8% a 21% de resposta total) em pacientes com estádio refratário IA-IIA de LCCT. O efeito colateral predominante é uma irritação ou erupção branda a média. A medicação é bastante cara.

PUVA e UVB. Ensaios terapêuticos com PUVA têm mostrado uma taxa de remissão completa de 62% a 90% com os estágios cutâneos precoces alcançando as melhores respostas. A terapia de manutenção continuada de PUVA com intervalos mais protelados geralmente é requerida para prolongar a duração da remissão. O PUVA combinado com o interferon alfa-2a está associado a uma alta taxa de resposta. O LCCT frequentemente se inicia em regiões protegidas do sol, tais como as nádegas e a superfície inferior dos seios. Isto sugere que a exposição solar do tronco e extremidades altera o ambiente de certas regiões da pele de tal forma que as células LCCT encontram tais locais inóspitos. Isso pode explicar por que a terapia UVB ou PUVA consegue manter um paciente em remissão. O PUVA é bastante efetivo no LCCT em estágio de placa limitada e "fina". Altas taxas de remissão são induzidas no período de 2-6 meses com um regime de dois ou três tratamentos por semana que aumenta a dosagem de UVA em 0,5 J/cm^2 em trata-

Quadro 21-7 **Resumo de Opções de Tratamento para a Micose Fungoide e Síndrome de Sézary**

- Corticosteroides tópicos
- Quimioterapia tópica com mecloretamina (mostarda nitrogenada) ou carmustina (BCNU)
- Psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA)
- Radiação ultravioleta B (UVB)
- Terapia total do feixe de elétron da pele (TSEBT)
- Radiação das lesões cutâneas sintomáticas
- Interferon-alfa sozinho ou em combinação com terapia tópica
- Quimioterapia com agente único ou com multiagente
- Bexaroteno (gel tópico ou oral); retinoides
- Denileucina diftitox
- Modalidade de tratamento combinada

Adaptado de National Cancer Institute: http://www.cancer.gov.

Quadro 21-8 **Micose Fungoide/Síndrome de Sézary: Tratamento para os Estágios I e II***

- Psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA)
- Terapia total do feixe de elétron da pele (TSEBT)
- Mecloretamina tópica (mostarda nitrogenada)
- Radiação com feixe de elétron local ou terapia com radiação de ortovoltagem podem ser usadas para fornecer um efeito paliativo às áreas de doença cutânea volumosa ou sintomática
- Interferon-alfa sozinho ou em combinação com a terapia tópica
- Bexaroteno, um retinoide oral ou tópico
- Metotrexato oral
- Doxorrubicina lipossômica peguilada
- Vorinostato, um inibidor oral da histona desacetilase

Adaptado de: National Cancer Institute. www.cancer.gov
*O tratamento pode produzir resolução completa das lesões cutâneas em estágio I. Com a terapia a sobrevida é a mesma dos controles.

Quadro 21-9 **Micose Fungoide/Síndrome de Sézary: Tratamento para os Estágios III e IV**

- Psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA)
- Terapia total do feixe de elétron da pele
- Radiação local com feixe de elétron ou radiação de ortovoltagem
- Fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina, pentostatina
- Interferon-alfa sozinho ou em combinação com a terapia tópica
- Denileucina diftitox (toxina de fusão da interleucina-2)
- Quimioterapia sistêmica (agente simples ou em combinação) Fotoquimioterapia extracorpórea
- Mecloretamina tópica (mostarda nitrogenada)
- Bexaroteno, um retinoide oral ou tópico
- Doxorrubicina lipossômica peguilada
- Vorinostato, um inibidor oral da histona desacetilase

Adaptado de: National Cancer Institute. http://www.cancer.gov

mentos alternados conforme tolerado. A dosagem é mantida constante e então lentamente reduzida para uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez por mês, mês sim mês não por 6 meses e então uma vez a cada 3 meses por um período\indefinido. As taxas de resposta total de 95% (a reposta completa em 79% dos casos T1 e 59% dos casos T2) são reportadas. A duração da remissão produz em média 3,6 anos com o PUVA de manutenção pelo menos uma vez ao mês. A remissão completa ocorre mais rapidamente, comparada à terapia tópica.

A fototerapia tradicional com UVB de amplo espectro (280 a 320 nm) tem sido associada a uma taxa de resposta total e completa de 83% na doença T1. Contudo, o UVA de ondas longas penetra mais profundamente dentro dos infiltrados dérmicos do que o UVB. As áreas "sombreadas" (p. ex., couro cabeludo, períneo, axilas, dobras da pele, plantas) podem não receber exposição adequada. A combinação de interferon e PUVA mostrou altas remissões completas nos estudos preliminares.

Terapia total do feixe de elétron da pele (TSEBT). A irradiação por elétrons de energias apropriadas vai penetrar apenas na derme e, portanto, a pele pode ser tratada sem efeitos sistêmicos. Essa terapia requer uma experiência técnica considerável na aplicação, pode resultar em efeitos tóxicos cutâneos de curto e longo prazo e não está amplamente disponível. Com base na sobrevida a longo prazo desses pacientes em estágio precoce, a terapia de irradiação por feixe de elétron é algumas vezes usada com um propósito curativo. A sobrevida a longo prazo livre da doença pode ser obtida em pacientes com a micose fungoide unilesional tratada com terapia local com radiação. A manutenção da doença de estágio IB/IIA (sinal/placa generalizado, T2) é com HN2, PUVA, TSEBT e UVB. O TSEBT deve ser considerado uma terapia inicial para pacientes com a doença agressiva, para placas espessas extensas ou para pacientes que falham com HN2 ou PUVA. A terapia TSEB é o método mais seguro para a indução da remissão completa dos sinais generalizados, das placas e dos tumores. As taxas de resposta completa de até 98% para as placas limitadas e 36% para os tumores são relatadas. A maioria dos pacientes tem uma reincidência no período de 5 anos. Após atingir a remissão completa com o TSEBT alguns médicos iniciam a terapia adjuvante, mais comumente a mostarda nitrogenada tópica. O HN2 adjuvante ou o PUVA oral devem ser administrados por pelo menos 6 meses após uma resposta completa ao TSEBT. Um total de = 36 Gy é fornecido por mais de = 10 semanas com uma semana de interrupção após 18 a 20 Gy. As áreas "sombreadas" necessitam de tratamento suplementar. Os efeitos adversos são eritema, descamação, alopecia, perda das unhas e incapacidade de suar.

Fotoferese extracorpórea. A fotoferese extracorpórea é útil no tratamento da síndrome de Sézary e da fase eritrodérmica da MF. Ela também é efetiva sozinha ou em combinação com a terapia adjunta para sinais ou placas extensos e alguma doenças em estágio tumoral. As remissões mais duradouras que 3 anos têm sido alcançadas em alguns pacientes. A fotoferese envolve a radiação de ondas longas (UVA) dos leucócitos retirados do paciente que ingeriu o 8-metoxipsoraleno com reinfusão subsequente dos leucócitos no paciente. O tratamento é administrado em 2 dias consecutivos todo mês por 6 meses. Os pacientes que têm uma razão CD4/CD8 menor ou igual a 5 respondem melhor do que aqueles com poucas ou nenhuma célula $CD8^+$ na pele.

DOENÇA AVANÇADA. Os tumores individuais respondem à irradiação x de ortovoltagem. Todos os tratamentos para a doença avançada podem ser inicialmente bem-sucedidos na indução de remissões, mas nenhum parece prolongar a sobrevida. Muitos agentes novos são testados. Os anticorpos anti-T monoclonais e proteínas de fusão recombinantes (denileucina diftitox, nome comercial Ontak®) podem provar ser úteis para a doença extracutânea.

PAPULOSE LINFOMATOIDE. A papulose linfomatoide (LyP) é uma doença rara na qual as lesões da pele possuem uma histopatologia do tipo neoplásica, mas o curso clínico é benigno e crônico. Ela é uma doença da pele papulonecrótica ou papulonodular, autocurativa, com características histológicas sugestivas de um linfoma maligno ($CD30^+$). A LyP ocorre usualmente em adultos e é caracterizada por lesões papulares, papulonecróticas e/ou nodulares em estágios diferentes de desenvolvimento, predominantemente sobre o tronco e os membros. As lesões na pele individuais desaparecem no prazo de 3 a 12 semanas e podem deixar cicatrizes. A duração da doença varia desde muitos meses até mais de 40 anos. Em até 20% dos pacientes a LyP pode ser precedida por, associada a ou seguida de outro tipo de linfoma (cutâneo) maligno, geralmente a micose fungoide, o linfoma cutâneo de células grandes anaplásicas ou o linfoma de Hodgkin. O quadro histológico é extremamente variável.

A LyP tem um prognóstico excelente. Não existe cura. O metotrexato oral de baixa dose (5 a 20 mg/semana) é a terapia mais efetiva. Os pacientes com poucas lesões não cicatriciais podem decidir não tratar a sua doença. *PMID 15692063*

DOENÇA DE PAGET DA MAMA

A doença de Paget da mama é uma forma especial de carcinoma ductal, o qual se inicia nos ductos excretores principais da mama e se estende para a pele através da invasão da epiderme do mamilo, da auréola e da pele ao redor pelas células malignas originadas do carcinoma ductal subjacente. Um carcinoma subjacente da mama pode ser palpável, mas em aproximadamente 40% dos casos o câncer é clinicamente impalpável e radiologicamente indetectável.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A doença se inicia insidiosamente em uma mama com uma pequena área de eritema sobre o mamilo, o qual drena um fluido seroso e forma uma crosta (Figs. 21-55 e 21-56). A inflamação é usualmente atribuída ao trauma, e a cicatrização parcial conforta a paciente. As pacientes igualam as protuberâncias em vez das mudanças inflamatórias com o câncer e, consequentemente, a doença continua. As células malignas migram através da epiderme e a doença torna-se inicialmente aparente sobre a auréola e depois de muito mais tempo (1 ano ou mais), sobre a pele ao redor (Fig. 21-55). O processo aparece eczematoso, mas a placa é endurecida e possui margens nítidas, as quais permanecem relativamente fixas por semanas. A ulceração é um achado tardio. A doença de Paget no mamilo de homens é muito rara e é mais agressiva do que em mulheres.

DIAGNÓSTICO. Clínica e histologicamente o processo é bastante similar à doença de Bowen; contudo, a doença de Bowen do mamilo é muito rara. Um ponto fundamental para ser observado é que a doença de Paget da mama é uma doença rara e unilateral, enquanto a inflamação eczematosa dos mamilos é comum e quase que invariavelmente bilateral. O diagnóstico citológico pode ser feito de esfregaços obtidos por raspagem do mamilo. Uma biopsia pode ser estudada com colorações convencionais e imuno-histoquímica (Fig. 21-57). Comparadas à histoquímica convencional, que contém mucina usando diastase ácido periódico Schiff com e sem azul de Alcian, as técnicas imunocitoquímicas são mais confiáveis para distinguir a doença de Paget do melanoma maligno de disseminação superficial e do carcinoma intraepidérmico primário.

TRATAMENTO. O tratamento é cirúrgico com a terapia adjuvante ditada pelo estágio e natureza do tumor subjacente. A mastectomia radical modificada é o padrão para o cuidado com a conservação apropriada da mama em um grupo selecionado de pacientes com a doença de Paget. Esse grupo selecionado inclui as pacientes que foram diagnosticadas com mudanças somente dos mamilos e da auréola, sem evidência de uma massa palpável ou anormalidade mamográfica. Nesse grupo de pacientes, a conservação da mama oferece taxas de recorrência local comparáveis às taxas em pacientes com cânceres invasivos ou não invasivos. Em pacientes diagnosticados com massas palpáveis associadas ou anormalidades mamográficas sugestivas de câncer, as taxas de recorrência são maiores e a mastectomia é justificada. *PMID: 14990209*



Figura 21-55 Doença de Paget. As lesões precoces são sutis e se apresentam com eritema, escama e crosta. Elas podem verter soro. Um diagnóstico de irritação ou eczema pode ser suspeito. O processo infiltrativo se dissemina para a auréola e além.



Figura 21-56 Uma placa vermelha e escamosa drena um fluido seroso e forma uma crosta. A lesão parece eczematosa, mas, diferentemente do eczema, é unilateral.

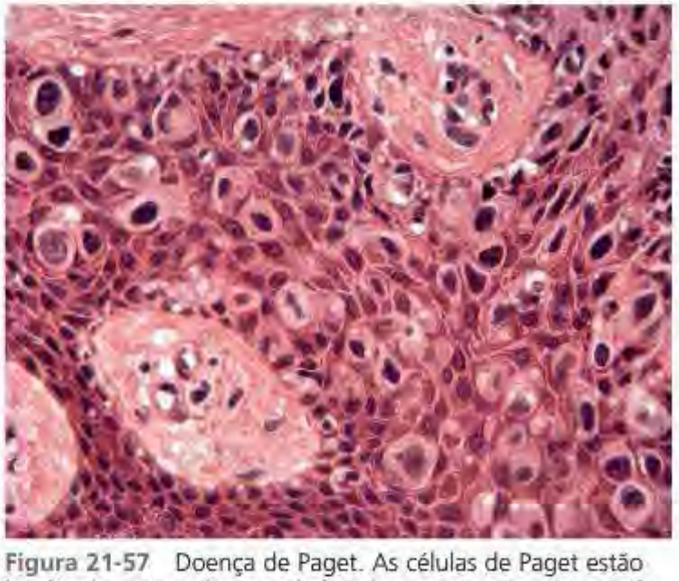


Figura 21-57 Doença de Paget. As células de Paget estão localizadas acima da camada basal em contraste com as células de melanoma que são encontradas na camada basal. As células tumorais ovoides estão presentes em todas as camadas da epiderme. As células contêm um citoplasma de coloração pálida e núcleos hipercromáticos grandes.

DOENÇA DE PAGET EXTRAMAMÁRIA

A doença de Paget extramamária (EMPD) é um adenocarcinoma cutâneo raro que ocorre sobre a pele rica em glândulas apócrinas, com mais frequência em mulheres mais idosas do que em homens. O local mais comumente afetado são os lábios maiores. Cerca de 66% dos casos ocorrem sobre a vulva e 33% sobre a pele perianal, 14% ocorrem sobre a genitália masculina (escroto). Somente 2% dos casos são encontrados na axila, nas pálpebras, nos canais auriculares externos, na pele do tronco e nas mucosas.

ASSOCIAÇÃO DE MALIGNIDADE LATENTE. Muitos subtipos foram relatados: doença cutânea primária, doença cutânea primária com metástase contígua secundária ou linfática, EMPD secundário que surge de um carcinoma anexo latente e a EMPD associada a malignidades viscerais. Procure por uma malignidade contígua, latente ou distante. Os cânceres mais comumente relatados são os retais, geniturinários (incluindo de bexiga, renal e próstata), uterino, de mama, hepático, pancreático e carcinomas anexos (p. ex., o porocarcinoma). Quando uma malignidade latente está presente, até 50% das lesões já sofreram metástase. A doença metastática linfática ou visceral pode ocorrer. Isso é possível caso as células pagetoides não estejam confinadas à epiderme. O risco de carcinoma anexo adjacente é de 4% na EMPD vulvar e 7% na EMPD perianal. O risco de uma malignidade interna associada é de 14% na doença perianal e 20% na doença vulvar. A sobrevida de 5 anos dos pacientes com EMPD invasivo é de 72%. Os pacientes com um tumor anterior à EMPD e os pacientes com um tumor após a EMPD possuem um pior prognóstico.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. A doença em homens e mulheres aparece como uma placa ou placas unilaterais, bem demarcadas, exsudativas e eczematosas ou eritematosas, com um diâmetro médio de 6 a 12 cm. Elas são mais frequentemente observadas sobre os lábios maiores (Fig. 21-58) e no escroto (Fig. 21-59). As margens multicêntricas ou vagas podem se estender além da lesão clinicamente detectável. Isso leva a altas taxas de doença recorrente. O sintoma mais comum apresentado é um prurido persistente. A coceira persistente e a queimação são comuns. O curso é imprevisível e varia da doença indolente até a malignidade agressiva. Muitas dermatoses podem mimetizar a EMPD. O líquen escleroso e atrófico, o líquen simples crônico, a leucoplasia, a doença de Bowen ou infecções fúngicas crônicas são o diagnóstico diferencial.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Os aglomerados intraepiteliais de células redondas e largas com núcleo vesicular oval e aumento do citoplasma de coloração pálida estão presentes. As células de Paget podem se desenvolver das células apócrinas. Histologicamente, a doença de Paget se assemelha à doença de Bowen e ao melanoma de disseminação superficial. As colorações com imunoperoxidase são úteis no estabelecimento do diagnóstico e na exclusão de condições que se assemelhem à doença de Paget.

CONDUTA. A excisão cirúrgica convencional ou a cirurgia micrográfica de Mohs seguida opcionalmente por radioterapia é o tratamento para a doença confinada regionalmente. Existem inúmeros registros de casos que documentam o tratamento bem-sucedido da doença de Paget extramamária com creme de imiquimode. Proceda a um exame físico para procurar por malignidade interna.



Figura 21-58 Doença de Paget extramamária. Uma placa branca e erodida com bordas mal definidas sobre o lábio.



Figura 21-59 Doença de Paget extramamária. Três biopsias foram coletadas antes que as células malignas fossem demonstradas na periferia dessa úlcera crônica na base do escroto.

METÁSTASE CUTÂNEA

A incidência de metástase cutânea em pacientes com malignidade é de aproximadamente 2% a 10%. A metástase cutânea pode ser o primeiro sinal de doença metastática extranodular, particularmente em pacientes com melanoma, câncer de mama ou cânceres de mucosa da cabeça e do pescoço. Em uma série de publicações, Brownstein e Helwig relataram diversos aspectos da metástase cutânea. Eles determinaram a incidência e importância relativa do sexo do paciente, da localização do crescimento metastático, da morfologia da lesão metastática e das características histológicas da lesão metastática na identificação do local do tumor primário. A incidência de algumas dessas características está resumida na Figura 21-60. A informação mais útil para a localização do tumor primário é o sexo do paciente e a localização do tumor cutâneo.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS. A representação mais comum da metástase cutânea é um agregado de nódulos discretos, firmes, não frágeis, cor da pele, que aparecem subitamente, crescem rapidamente, atingem um certo tamanho (frequentemente 2 cm) e permanecem estacionários (Fig. 21-61). O diagnóstico clínico acurado é raro, as lesões são mais frequentemente diagnosticadas como cistos ou tumores fibrosos benignos. Em diversos casos o quadro clínico é o de um tumor vascular tal como um granuloma piogênico, hemangioma ou sarcoma de Kaposi (Fig. 21-62). O nódulo periumbilical da Irmã Maria José anuncia um tumor gástrico latente.

O segundo padrão mais comum de metástase cutânea é a inflamação com eritema, edema, calor (Figs. 21-63 e 21-64) e sensitiva. O tumor primário localiza-se usualmente na mama e as células malignas disseminam para os vasos linfáticos subepidérmicos, onde eles criam obstrução. O diagnóstico inicial é frequentemente uma infecção bacteriana, assim como as erisipelas ou a celulite. O paciente é, contudo, afebril e aparenta estar saudável.

O terceiro e último padrão comum simula uma condição cicatricial e se assemelha ao lúpus eritematoso discoide ou esclerodermiforme. As placas esclerodermoides assintomáticas algumas vezes associadas à perda de cabelo (alopecia neoplásica) estão mais frequentemente localizadas sobre o couro cabeludo e são causadas por metástases oriundas do câncer de mama nas mulheres e tumores do pulmão ou rins nos homens. O carcinoma em couraça é observado com o câncer de mama e se apresenta como uma placa rígida infiltrada com aparência coriácea que resulta da fibrose e estase linfática.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Em geral, os aspectos histológicos dos tumores primários e metastáticos são similares, mas os tumores metastáticos são frequentemente menos diferenciados. Em geral, os espécimes de biopsia não são interpretados como oriundos de um local distante. O adenocarcinoma metastático para a pele é mais frequentemente secundário ao câncer do intestino grosso, pulmão ou mama. O carcinoma de células escamosas metastático para a pele costumeiramente se origina da cavidade oral, do pulmão ou do esôfago. As lesões indiferenciadas se originam usualmente da mama ou dos pulmões.

FORMA DE DISSEMINAÇÃO. Os tumores que invadem as veias, tal como o carcinoma dos rins e do pulmão, frequentemente se apresentam como metástase cutânea que ocorrem em locais diversos da pele distantes do tumor primário. Os cânceres que invadem os linfáticos, tal como o carcinoma da mama e o carcinoma de células escamosas da cavidade oral, surgem mais tarde durante o curso da doença, podem invadir a pele e se superpor ao tumor primário.

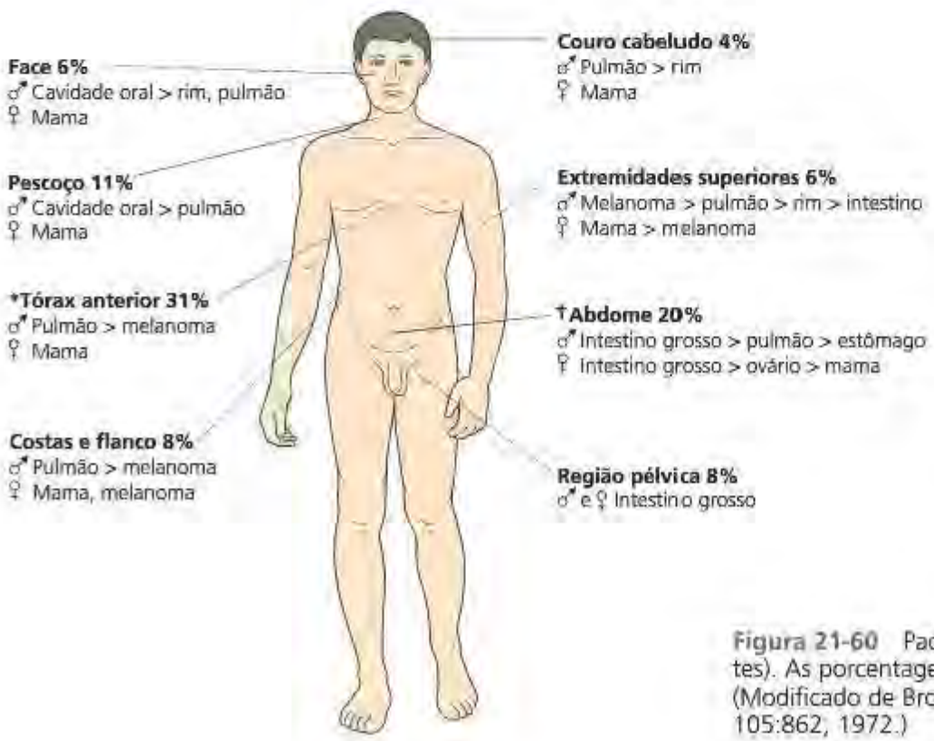


Figura 21-60 Padrões da metástase cutânea (724 pacientes). As porcentagens referem-se ao número total de casos. (Modificado de Brownstein MN, Helwig EB: *Arch Dermatol* 105:862, 1972.)

METÁSTASE CUTÂNEA



Figura 21-61 Carcinoma metastático. Os nódulos haviam permanecido fixos no tamanho após um crescimento rápido inicial.



Figura 21-62 Carcinoma metastático da mama. Os nódulos parecem vasculares e se assemelham ao sarcoma de Kaposi.



Figura 21-63 Metástase cutânea inflamatória com eritema, edema e encrostamento.



Figura 21-64 Metástase cutânea inflamatória. Erosão e encrostamento se assemelham ao eczema infectado.

Capítulo 22

Nevos e Melanoma Maligno

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Nevos melanocíticos**
  - Sinais comuns
  - Formas especiais
  - Nevos atípicos
- **Melanoma maligno**
  - Melanoma de disseminação superficial
  - Melanoma nodular
  - Lentigo maligno melanoma
  - Melanoma lentiginoso acral
  - Lesões benignas que se assemelham ao melanoma
- **Manejo do melanoma**
  - Biopsia
  - Terapia cirúrgica
  - Investigações diagnósticas iniciais
  - Exames de acompanhamento
- **Estadiamento e prognóstico**
- **Tratamento do lentigo maligno**
- **Dermatoscopia**

NEVOS MELANOCÍTICOS

Nevos, ou sinais, são tumores benignos compostos de células névicas derivadas dos melanócitos. Existem muitos mitos a respeito dos sinais, como, por exemplo, que não se devem arrancar os pelos dos sinais, ou que os sinais não devem ser removidos ou perturbados.

CÉLULAS NÉVICAS. As células névicas diferem dos melanócitos por serem maiores, não possuírem dendritos, terem citoplasma mais abundante e conterem grânulos grossos. As células névicas agregam-se em grupos (ninhos) ou proliferam-se em um padrão não aninhado na região basal da junção dermoepidérmica. As células névicas na derme são classificadas por tipos: A (epitelioides), B (linfocitoides) e C (neuroides). Por meio de um processo de maturação e migração decrescente, as células névicas epidérmicas tipo A desenvolvem-se em células tipo B e em seguida em células névicas dérmicas tipo C.

INCIDÊNCIA E EVOLUÇÃO. Os sinais são tão comuns que aparecem em praticamente todas as pessoas. Eles estão presentes em 1% dos recém-nascidos e sua incidência aumenta na primeira e na segunda infância. A incidência atinge seu pico entre a quarta e a quinta décadas de vida. O número de nevos vai então diminuindo com o avanço da idade.

O tamanho e a pigmentação podem aumentar na puberdade e durante a gravidez. Os nevos podem ocorrer em qualquer lugar da superfície cutânea. Existe uma forte correlação entre a exposição ao sol e o número de nevos. Nevos adquiridos nas nádegas ou nas mamas das mulheres são incomuns.

NEVOS *VERSUS* MELANOMA. Os nevos existem em uma variedade de formas características que precisam ser reconhecidas para serem distinguidas do melanoma maligno. Exceto em determinados tipos, tais como grandes nevos congênitos e sinais atípicos, a maioria dos nevos tem um potencial maligno muito baixo.

Os nevos variam em tamanho, formato, características superficiais e cor. O fato importante a ser lembrado é que cada nevo individual tende a permanecer uniforme em cor e forma. Embora diversas tonalidades de marrom ou preto possam estar presentes em uma única lesão, as cores se distribuem pela superfície em um padrão uniforme.

Melanomas consistem em células pigmentadas malignas que crescem e espalham-se com pouca repressão através da epiderme e na derme. Tal crescimento irrestrito produz uma lesão de aparência aleatória e desorganizada, que varia em forma, cor e características superficiais. Nem sempre é possível se basear nas características de uniformidade para diferenciar lesões benignas de lesões malignas, pois melanomas em estágios muito iniciais podem parecer bastante uniformes, tendo uma forma redonda ou oval, com uma coloração marrom uniforme.

EXAME COM UMA LENTE PORTÁTIL OU DERMATOSCÓPIO. A inspeção atenta de lesões suspeitas, com uma lente portátil potente e um dermatoscópio, revelará uma série de aspectos que não pode ser apreciada a olho nu. O dermatoscópio será discutido no final do capítulo.

Sinais comuns

Os nevos podem ser classificados como adquiridos ou congênitos, mas uma classificação clínica baseada na aparência e na nomenclatura convencional é usada aqui. Nevos adquiridos comuns surgem depois dos 6 meses de idade. Eles aumentam em tamanho e número entre a terceira e a quarta décadas de vida e, então, vão desaparecendo lentamente. A maioria mede menos de 5 mm de diâmetro. Cinquenta por cento dos adultos têm entre 10 e 45 nevos acima de 2 mm de diâmetro. Os nevos tendem a se concentrar em lugares do corpo expostos ao sol.

CLASSIFICAÇÃO. Sinais comuns são subdivididos em três tipos — juncionais, compostos e dérmicos — com base na localização das células névicas na pele (Fig. 22-1). Os três tipos representam estágios de desenvolvimento sequenciais na história de vida de um sinal. Durante a infância, os nevos começam como nevos juncionais planos nos quais as células névicas estão localizadas na junção dermoepidérmica. Eles evoluem para nevos compostos quando algumas das células migram para a derme. A migração de todas as células névicas para a derme resulta em um nevo dérmico. Nevos dérmicos geralmente se formam apenas em adultos, mas essa evolução não ocorre de maneira consistente. Nevos com células na área da junção dermoepidérmica tendem a ser planos, enquanto os que têm células na derme geralmente são elevados.

NEVOS JUNCIONAIS. Nevos juncionais são planos (maculares) ou ligeiramente elevados e são marrom-claros ou marrom-escuros, com pigmentação uniforme que pode ser ligeiramente irregular (Fig. 22-2). A superfície é lisa e plana ou levemente elevada, sendo as bordas redondas ou ovais e simétricas. A maioria das lesões não tem pelos. Nevos juncionais variam em tamanho de 0,1 a 0,6 cm; alguns são maiores. Os nevos juncionais podem mudar para nevos compostos depois da infância, mas permanecem como nevos juncionais nas palmas, nas plantas e na genitália. Os nevos juncionais são raros ao nascimento e geralmente desenvolvem-se depois de 2 anos de idade. A degeneração em melanoma é muito rara.

NEVOS COMPOSTOS. Os nevos compostos são ligeiramente elevados, da cor da pele ou marrons. São elevados e lisos ou verrucosos e tornam-se mais elevados com o envelhecimento (Fig. 22-3). São uniformemente redondos, ovais e simétricos e podem conter pelos. Se surgir um halo branco na periferia da lesão, este é conhecido como halo nevo.

NEVOS DÉRMICOS. Nevos dérmicos são marrons ou pretos, mas podem tornar-se mais claros ou da cor da pele com a idade. As lesões variam em tamanho desde uns poucos milímetros até um centímetro. A variedade de formatos reflete o processo evolutivo no qual os sinais decrescem com a idade e as células névicas degeneram-se e são substituídas por gordura e tecido fibroso.



Figura 22-1

NEVOS MELANOCÍTICOS



Figura 22-2 Nevo juncional. A lesão é ligeiramente elevada, escura e uniforme.



Figura 22-3 Nevo composto. A superfície é coberta com pontos marrons a pretos uniformes.



Figura 22-4 Nevo dérmico. Da cor da pele, com vasos superficiais, semelhante ao carcinoma basocelular.



Figura 22-5 Nevo dérmico, abaulado.



Figura 22-6 Nevo dérmico. Da cor da pele e com formato abaulado.



Figura 22-7 Nevo dérmico. Superfície verrucosa.



Figura 22-8 Nevo dérmico, polipoide.



Figura 22-9 Nevo dérmico, pedunculado com uma superfície mole, flácida e enrugada.

Lesões abauladas são as mais comuns (Figs. 22-4 a 22-6). Essas lesões geralmente surgem na face e são simétricas, com uma superfície lisa. Elas podem ser brancas ou transparentes, com vasos telangiectásicos na superfície, simulando um carcinoma basocelular. A estrutura pode ser verrucosa (Fig. 22-7) ou polipoide (Fig. 22-8). Lesões pedunculadas com uma haste estreita localizam-se no tronco, pescoço, axilas e virilhas. Elas podem surgir como uma bolsa mole, flácida e enrugada (Fig. 22-9).

Nevos elevados ficam expostos e vulneráveis a traumas pelo atrito com roupas e outros estímulos, muitas vezes fazendo com que sangrem e inflamem, tornando alguns pacientes propensos a suspeita de malignidade. Uma borda branca pode surgir, criando um halo nevo. A degeneração para melanoma é muito rara, mas nevos dérmicos podem assemelhar-se a um melanoma nodular; portanto, é importante saber o tempo de duração e se há história de mudança recente.

MANEJO

LESÕES SUSPEITAS. Toda lesão pigmentada com suspeita de ser maligna deverá ser biopsiada ou encaminhada para uma segunda opinião. As lesões suspeitas devem ser completamente removidas por biopsia excisional profunda que inclua o tecido subcutâneo.

NEVOS. Os pacientes com frequência pedem a remoção de nevos por razões estéticas. É boa prática submeter à biopsia todas as lesões pigmentadas; portanto, deve-se evitar a remoção total com eletrocautério. Os nevos são removidos por excisão tangencial (*shave*) ou por excisão simples e fechamento com suturas. A maioria dos nevos comuns é pequena e a excisão tangencial é adequada.

NEVOS PREVIAMENTE REMOVIDOS RECIDIVANTES (PSEUDOMELANOMA). Semanas a meses depois da remoção incompleta de um nevo, uma pigmentação macular marrom na cicatriz pode surgir (Fig. 22-10). Algumas células névicas permanecem após a excisão tangencial e a repigmentação parcial é possível. A pigmentação residual pode ser removida com eletrocautério ou por criocirurgia. Um aspecto histológico incomum semelhante ao melanoma (pseudomelanoma) pode surgir após a remoção parcial dos nevos. Se a área repigmentada for removida, o patologista deverá ser notificado de que o tecido submetido foi adquirido de uma área previamente tratada. Em termos histológicos, os melanócitos parecem atípicos, mas são confinados à epiderme e não há a disseminação lateral de melanócitos individuais vista no melanoma.

NEVOS COM PEQUENAS MANCHAS ESCURAS. O melanoma é responsável por algumas pequenas manchas escuras nos nevos melanocíticos. Essas áreas arredondadas de hiperpigmentação marrom ou preta medem 3 mm ou menos em diâmetro e localizam-se perifericamente. As amostras de biopsia de nevos com pequenas manchas escuras devem ser seccionadas para assegurar o exame histológico desse foco de hiperpigmentação.

Formas especiais

Formas especiais de lesões pigmentadas incluem nevo congênito, halo nevo, nevo lentiginoso salpicado (Spilus), nevo de Becker, melanoma juvenil benigno (nevo de Spitz), nevo azul, máculas melanóticas labiais e nevos atípicos (nevos displásicos, nevos de Clark).



Figura 22-10 Nevos recorrentes, previamente removidos (pseudomelanoma). A pigmentação macular marrom pode surgir na cicatriz de um nevo removido de maneira incompleta.

NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS. Estima-se que entre 1% e 6% da população tenha um nevo melanocítico congênito (NMC). Os nevos melanocíticos congênitos (marcas de nascença) estão presentes ao nascimento e variam em tamanho de uns poucos milímetros até vários centímetros, cobrindo áreas extensas do tronco, da extremidade ou da face. Algumas lesões tornam-se aparentes durante a primeira infância. Nem todas as lesões pigmentadas presentes ao nascimento são nevos congênitos; manchas café com leite também podem estar presentes ao nascimento. As lesões maiores são conhecidas como nevos pilosos gigantes. Nevos congênitos gigantes no tronco são conhecidos como nevos em "calção de banho". Nevos congênitos podem conter pelos; se presentes, geralmente são grossos. Esses nevos são uniformemente pigmentados, com tonalidades diversas de marrom ou preto predominantes, porém o vermelho ou o rosa pode ser uma cor secundária ou às vezes predominante. A maioria deles é plana ao nascimento, mas pode ficar espessa durante a infância, e a superfície pode tornar-se verrucosa e às vezes nodular.

Tamanho. Os NMCs são arbitrariamente divididos em grupos de acordo com seu tamanho na primeira infância: pequenos (< 1,5 de diâmetro), médios (1,5 a 19,9 cm de diâmetro) e grandes (> 20 cm de diâmetro). A maioria cresce proporcionalmente ao crescimento da criança. Os NMCs na cabeça aumentarão em tamanho por um fator de 1,5 vez, e no restante do corpo por um fator de 3.

Características histológicas. Células névicas ocorrem (1) nos dois terços inferiores da derme, ocasionalmente estendendo-se para a hipoderme; (2) entre feixes de colágeno, distribuídas como células únicas ou células em uma única coluna, ou ambas;

e (3) nos dois terços inferiores da derme reticular ou da hipoderme associados a apêndices, nervos e vasos. Alguns nevos congênitos não têm esses aspectos microscópicos. Nevos congênitos grandes geralmente apresentam os achados microscópicos clássicos dos nevos congênitos, enquanto os nevos congênitos pequenos com mais frequência não exibem esses aspectos clássicos. Nevos congênitos de tamanho médio podem ou não exibir esses aspectos microscópicos clássicos.

Potencial maligno. Um melanoma pode se desenvolver em qualquer NMC e o risco pode estar relacionado ao tamanho do nevo. O potencial maligno dos nevos congênitos pode depender do padrão histológico da lesão e não do tamanho clínico. Os nevos congênitos pequenos com frequência não contêm melanócitos na derme mais profunda. O risco maior de formação de melanoma em nevos congênitos grandes pode resultar da transformação de células profundas na derme. Os melanomas podem evoluir para grandes NMCs antes da puberdade; melanomas em NMCs pequenos e médios geralmente se desenvolvem na ou depois da puberdade.

NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS PEQUENOS. A incidência de degeneração maligna em nevos congênitos pequenos (< 1,5 cm de diâmetro) é extremamente baixa e a remoção profilática não é essencial (Fig. 22-11). Quase todos os melanomas que crescem em nevos congênitos pequenos são da variedade epidérmica. Portanto, a observação clínica detectará mudanças malignas em NMCs pequenos. Se for preciso remover um NMC pequeno, será apropriado adiar o procedimento até pouco antes da puberdade, porque essas lesões não sofrem transformação maligna na faixa etária pré-púbere.

NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS DE TAMANHO MÉDIO. O risco de ocorrência de melanoma maligno em nevos melanocíticos congênitos de tamanho médio (1,5 a 1,9 cm de diâmetro) é assunto controverso (Figs. 22-12 e 22-13). Ainda não foram feitas recomendações universalmente aceitas a respeito do manejo dessas lesões. Um estudo de acompanhamento a curto prazo não mostrou aumento no risco de melanoma maligno, surgindo em lesões de tamanho médio e aparência banal, ou que a excisão profilática de todas as lesões desse tipo seja obrigatória. A observação médica durante toda a vida parece uma alternativa sensata para muitos NMCs de tamanho médio.

Outra conduta seria fazer uma biopsia com *punch* ou uma pequena biopsia incisional. Se o padrão histológico for o de um nevo adquirido (variante superficial dos nevos congênitos), então o potencial maligno é extremamente baixo, e qualquer transformação maligna provavelmente pertenceria a uma variedade epidérmica, o que seria detectável por observação clínica. Se o padrão histológico for o de um tumor dérmico mais profundo, então pode haver um risco significativo; a remoção profilática no estágio mais inicial possível estaria indicada.



Figura 22-11 Um pequeno nevo congênito tem uma superfície irregular com padrão "em pedra de calçamento" e coberta por pelos.



Figura 22-12 Nevo congênito de tamanho médio. A pigmentação é variável e não uniforme, mas uma biopsia mostrou que todas essas áreas eram benignas.



Figura 22-13 Nevo congênito de tamanho médio. A borda é irregular e parece chanfrada, mas tal característica mantém-se de maneira uniforme ao redor de toda a borda.

NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS GRANDES. Nevos melanocíticos congênitos grandes (abrangendo ≥ 5% da área de superfície corporal em pré-adolescentes e > 20 cm em adolescentes e adultos) podem sofrer transformação maligna (Figs. 22-14 e 22-15). A incidência varia de 1,8% a 7,1%. Aproximadamente metade dos melanomas oriundos de nevos congênitos gigantes ocorre até os 3 a 5 anos de idade. Portanto, lesões grandes e espessas devem ser removidas o mais cedo possível. NMCs grandes clareiam com o tempo e a maioria dos nódulos ocorre antes dos 2 anos de idade. Ocorre, usualmente, um escurecimento inicial com um clareamento subsequente significativo com a idade, acompanhado pelo aumento das irregularidades superficiais, nódulos e crescimento piloso. O local anatômico mais comum é o tronco. A maior parte dessas lesões está associada a nevos congênitos satélites, que podem ser extensos e envolver uma variedade de locais. Até 66% dos melanomas que se desenvolvem em NMCs gigantes têm origens não epidérmicas e são mais profundos na derme ou no tecido subcutâneo inferior. Portanto, a observação clínica não conseguirá detectar a maioria das transformações malignas nesses pacientes.

DERMATOSCOPIA DE NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS. Os aspectos dermatoscópicos mais comumente observados são glóbulos (79,7%), redes pigmentares (70,3%), hipertricose (68,9%), cistos tipo milium (52,7%) e hipopigmentação perifolicular (32,4%) *PMID: 17709659*

MELANOCITOSE NEUROCUTÂNEA (MNC). Pacientes com NMCs grandes estão em risco de desenvolver MNC, na qual as leptomeninges contêm quantidades excessivas e melanócitos e melanina. Melanomas do sistema nervoso central podem ocorrer por degeneração maligna desses melanócitos. A proliferação benigna de melanócitos nas leptomeninges pode resultar em complicações ou óbito. Os pacientes em maior risco de desenvolver MNC são aqueles que têm NMCs grandes, encontrados no dorso, cabeça ou pescoço. NMCs grandes do tronco estão associados a uma ocorrência de MNC sintomática de 4,8% e a uma mortalidade global por MNC e melanoma cutâneo de 2,3%. Entretanto, se a MNC sintomática desenvolver-se nos que têm nevos torácicos, a ocorrência de óbito aumenta para 34%. *PMID: 16635656* Pacientes com > 20 nevos melanocíticos satélites são os que apresentam o maior risco de desenvolver MNC. A maioria dos pacientes com NMCs grandes tem múltiplos nevos satélites, mas não há relatos de melanoma em nevos satélites.

MANEJO DE NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS. A avaliação do risco e as opções de tratamento são consideradas para cada paciente. É preciso discutir dúvidas médicas e psicossociais. Os objetivos do manejo são diminuir o risco de desenvolver melanoma pela remoção cirúrgica e produzir bons resultados estéticos. A remoção de um NMC pequeno com um risco baixo de desenvolver melanoma pode resultar em uma cicatriz desfigurante, o que não seria aceitável. A remoção de um NMC espesso e grande que deixe uma cicatriz densa e grande pode ser aceitável. O melhor momento para fazer a cirurgia é uma consideração relevante. As melhores cicatrizes cirúrgicas resultam de cirurgias feitas nos primeiros anos de vida; entretanto, talvez seja melhor adiar a cirurgia até depois dos 2 anos de idade, quando a extensão completa do nevo fica evidente. Lesões muito grandes podem demandar múltiplos procedimentos. Os NMCs devem ser removidos até a fáscia.

TRATAMENTO PROFILÁTICO. A remoção profilática é considerada para lesões espessas nas quais é difícil detectar melanoma. Nevos densos com uma superfície enrugada (rugosa) são os que apresentam maior risco. Recomenda-se a remoção precoce das lesões que surgem em áreas cobertas (p. ex., couro cabeludo,



Figura 22-14 Grande nevo piloso congênito.



Figura 22-15 Nevo congênito gigante (nevo em "calção de banho").

centro das nádegas, áreas perianais e genitais) e que são difíceis de examinar e acompanhar.

NEVO LENTIGINOSO SALPICADO. O nevo lentiginoso salpicado (nevo "spilus") é uma lesão marrom comum sem pelos, oval ou de formato irregular, que é salpicada com manchas que variam de marrom a pretas. Elas podem aparecer em qualquer idade, desde o nascimento ou na primeira infância, como máculas de tonalidade clara café com leite. Máculas pigmentadas e pápulas desenvolvem-se posteriormente durante um período de meses a anos. As lesões podem ser muito grandes. Sugere-se que o nevo lentiginoso salpicado seja um subtipo de nevo melanocítico congênito. A área marrom geralmente é plana, e os pontos escuros podem ser ligeiramente elevados e conter células névicas típicas (Fig. 22-16). As manchas variam de 1 a 3 mm de diâmetro e podem ser nevos lentiginosos, juncionais, compostos ou intradérmicos. Em termos histológicos, a hiperpigmentação de fundo tem os aspectos de um lentigo ou uma mácula café com leite. Existe uma variação considerável em termos de tamanho, variando de 1 a 20 cm. A posição anatômica ou a época do surgimento pode ser semelhante aos dos nevos congênitos clássicos de tamanho semelhante. O exame periódico das lesões e a educação do paciente a respeito dos sinais clínicos de melanoma são importantes. A remoção como prática regular não é necessária. Faça a biopsia de áreas suspeitas. O nevo lentiginoso salpicado é plano e precisa ser removido apenas se o paciente desejar a sua remoção. *Lasers* têm sido usados para tratar tanto a hiperpigmentação de base quanto os salpicados dos nevos lentiginosos salpicados.

NEVO LENTIGINOSO SALPICADO



Uma grande lesão macular marrom, assemelhando-se a uma mancha café com leite. Pequenas pápulas pretas estão distribuídas de maneira uniforme pela superfície.



A pigmentação macular é menos proeminente do que na lesão ilustrada em **A.**



A pigmentação macular está quase inteiramente ausente. Múltiplas pápulas contendo células névicas predominam.



A pigmentação macular é variável.

Figura 22-16



Figura 22-17 Nevo de Becker. Essa lesão irregular não contém pelos. O tamanho manteve-se estável durante anos.

NEVO DE BECKER. O nevo de Becker não é um nevo nevocelular porque não possui células névicas. A lesão é uma anomalia do desenvolvimento, consistindo em uma mácula marrom (Fig.22-17), uma placa pilosa (Fig. 22-18) ou ambas (Fig. 22-19). As lesões sem pelos podem desenvolver pelos posteriormente. As lesões surgem em homens adolescentes no ombro, área submamária e partes superior e inferior do dorso; raramente aparecem nos membros inferiores. O nevo de Becker varia em tamanho e pode aumentar até cobrir toda a parte superior do braço ou ombro. Suas bordas são irregulares e fortemente demarcadas. Não há relatos de malignidade associada a essa lesão.

A síndrome do nevo de Becker é a presença de um nevo epitelial exibindo hiperpigmentação, aumento dos pelos e aumento hamartomatoso das fibras musculares lisas, bem como outros defeitos do desenvolvimento, tais como hipoplasia ipsilateral da mama e anomalias esqueléticas, incluindo escoliose, espinha bífida oculta ou hipoplasia ipsilateral de um membro. A síndrome do nevo de Becker em geral ocorre esporadicamente.

Os aspectos dermatoscópicos do nevo de Becker incluem rede pigmentar com hipopigmentação focal, hipopigmentação estriada, folículos pilosos, hipopigmentação perifolicular e vasos.

O nevo de Becker geralmente é grande demais para ser removido por excisão. Os pelos podem ser raspados ou permanentemente removidos. Há relatos de remoção de pelos e da pigmentação com *laser*.

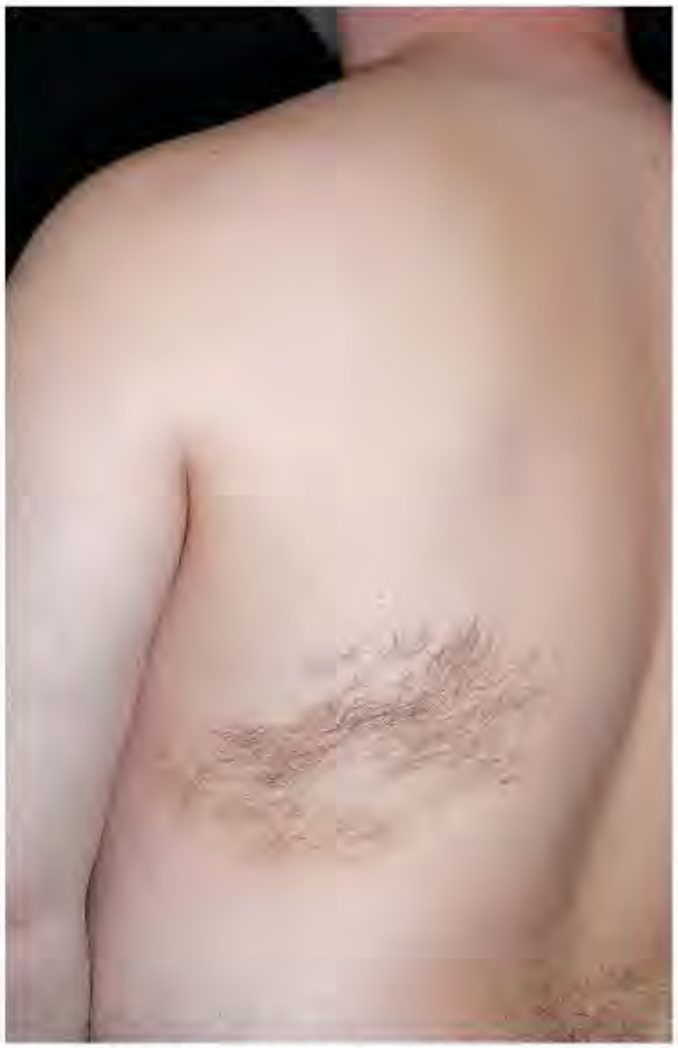


Figura 22-18 Nevo de Becker. Essa lesão não apresenta pigmentação.



Figura 22-19 Nevo de Becker. Uma lesão típica com pigmentação macular e pelos.

HALO NEVO. Um nevo composto ou dérmico que desenvolve uma borda branca é chamado de halo nevo. Estima-se que a incidência na população seja de 1%. Halos nevos são encontrados mais comumente em crianças. A média de idade ao surgimento é de 15 anos. O halo despigmentado é simétrico e redondo ou oval, com uma borda bem demarcada (Fig. 22-20). Não há melanócitos na área do halo. Halos nevos apresentam os aspectos dermatoscópicos de nevos melanocíticos benignos, com padrões globulares e/ou homogêneos, tipicamente observados em crianças e adultos jovens. Os padrões estruturais dos halos nevos permanecem inalterados com o tempo. Pacientes com a síndrome de Turner (baixa estatura, disgenesia gonadal, pescoço alado, cúbito valgo e linfedema ao nascimento) têm uma prevalência de halo nevo de 18%. *PMID: 15337976*

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Linfócitos T no local de despigmentação sugerem que essas células participam do fenômeno do halo. A maioria dos nevos halos está localizada no tronco; eles jamais ocorrem nas palmas e plantas. Podem ocorrer como um fenômeno isolado ou vários nevos podem desenvolver halos espontaneamente. Os halos podem repigmentar-se com o tempo ou os nevos podem desaparecer. A repigmentação muitas vezes ocorre ao longo de meses ou anos; entretanto, nem sempre ocorre. A repigmentação não ocorre logo após a remoção do nevo. A incidência de vitiligo pode ser maior em pacientes com halos nevos. Um halo raramente pode se desenvolver em torno de um melanoma maligno, porém, nesses casos, geralmente é assimétrico.

A remoção de um halo nevo é desnecessária, a menos que o nevo tenha traços atípicos. A preocupação dos pais com tal mudança impactante muitas vezes é a razão para uma excisão conservadora. Nesses casos, a parte do sinal propriamente dito de um halo nevo pode ser removida por excisão tangencial (*shave*), extirpação ou *laser*.



Figura 22-20 Halo nevo. Um halo branco e bem definido cerca esse nevo composto.

NEVO DE SPITZ. O nevo de Spitz (melanoma juvenil benigno) é mais comum em crianças, mas pode aparecer em adultos. O termo melanoma é usado porque a aparência clínica e histológica é semelhante à do melanoma. Essas lesões não têm pelos, são vermelhas ou marrom-avermelhadas, contêm pápulas ou nódulos abaulados com uma superfície lisa (Fig. 22-21) ou verrucosa e variam de tamanho entre 0,3 e 1,5 cm. A cor é causada pela vascularização intensa, e um sangramento às vezes ocorre após um trauma. Nevos de Spitz são geralmente solitários, mas podem ser múltiplos. Eles aparecem subitamente e, ao contrário dos sinais que evoluem lentamente, os pacientes podem às vezes datar seu surgimento. O nevo de Spitz deve ser removido para exame microscópico. A diferenciação histológica do melanoma é por vezes difícil. A dermatoscopia do nevo de Spitz mostra (1) um padrão estelar, caracterizado por uma pigmentação difusa preto-azulada e pseudópodes distribuídos regularmente na periferia em um padrão radiado; e (2) um padrão globular, caracterizado por uma pigmentação distinta marrom a azul-acinzentada e uma margem periférica de grandes glóbulos marrons, muitas vezes estendendo-se por toda a lesão.



Figura 22-21 Melanoma juvenil benigno (nevo de Spitz). Um nódulo abaulado e avermelhado que geralmente surge em crianças.

NEVO AZUL. O nevo azul é um nevo redondo, regular e ligeiramente elevado, medindo geralmente menos de 0,5 cm e contendo grandes quantidades de pigmento na derme (Fig. 22-22). O pigmento marrom absorve os comprimentos de onda mais longos da luz e dispersa luz azul (efeito Tyndall). O nevo azul surge na infância e é mais comum nas extremidades e no dorso das mãos. Uma variante rara, o nevo azul celular, é maior (geralmente medindo mais de 1 cm), nodular, e com frequência localizado nas nádegas.

Há relatos do crescimento de melanomas em associação com um nevo comum ou azul celular e de um novo crescimento da lesão assemelhando-se ao nevo azul celular. Nevos azuis podem ser removidos com finalidades estéticas.

MÁCULA MELANÓTICA LABIAL. Máculas marrons no lábio inferior são relativamente comuns, especialmente em mulheres jovens (Fig. 22-23). Em termos histológicos, elas assemelham-se à efélide e não ao lentigo, mas diferentemente das efélides, não escurecem com a exposição ao sol, sendo benignas. A crioterapia ou a cirurgia a *laser* são usadas para pacientes que requeiram tratamento.



Figura 22-22 Nevo azul. A maioria das lesões é pequena e redonda.



Figura 22-23 Mácula melanótica labial. Essas lesões comuns preocupam o paciente que suspeita de melanoma, mas são lesões benignas.

Nevos atípicos

Nevos atípicos, também conhecidos como nevos displásicos ou nevos de Clark, podem ser hereditários em um padrão familiar ou ocorrerem esporadicamente. Tais lesões geralmente medem mais de 5 mm de diâmetro e são totalmente planas ou possuem um centro elevado (lesão com aspecto de "ovo frito") (Tabela 22-1). Esses nevos têm pigmentação escura ou irregular, com tonalidades de marrom e rosa, e geralmente têm bordas irregulares ou indistintas. Nevos displásicos são lesões comuns, com uma taxa de prevalência em torno de 5%. Eles diferem dos nevos comuns adquiridos por (1) começarem a aparecer perto da puberdade, em vez de na infância e (2) continuarem a se desenvolver depois da quarta década de vida. Nevos atípicos são um "marcador" para pacientes com um risco maior de desenvolver melanoma e uma lesão precursora de melanoma. Não há dados disponíveis para avaliar qual é o efeito da remoção profilática na redução do risco de desenvolvimento futuro de melanoma.

MELANOMA FAMILIAR E PRECURSORES DE MELANOMA. O melanoma cutâneo pode ocorrer como um caso isolado (os chamados casos esporádicos), em associação com múltiplos nevos atípicos ou em grupos familiares, caso em que é conhecido como síndrome do sinal atípico (SSA), antes conhecido como síndrome do nevo displásico. No final dos anos de 1970, o nevo displásico (ND) ou sinal atípico (SA) foi identificado em famílias com tendência ao desenvolvimento de melanoma. Determinou-se, então, que os SAs são marcadores cutâneos que identificam membros específicos das famílias que estão em maior risco de desenvolver melanoma. O SA também pode ser a lesão precursora mais importante do melanoma. Esses nevos podem ocorrer em pessoas de famílias com tendência a melanoma e em pessoas que não têm histórias familiar e pessoal de melanoma.

SÍNDROME DO SINAL ATÍPICO E MELANOMA FAMILIAR. Há relatos de muitas famílias com múltiplos pacientes com melanoma. Esses pacientes geralmente desenvolvem melanoma em idade jovem, têm predisposição a múltiplos melanomas primários e uma tendência a desenvolver melanomas de espessura fina e disseminação superficial. Os sinais grandes e de aparência incomum foram inicialmente reconhecidos como um precursor do melanoma em pacientes com melanoma cutâneo familiar. Essa síndrome foi denominada síndrome do sinal de B-K a partir de dois dos probandos (designação de um indivíduo que está sendo estudado, corresponde ao 1º membro da família afetada que procura atendimento médico para doença genética), e os nevos precursores foram designados como sinais de B-K, posteriormente referidos como nevos displásicos (ND). A síndrome é hoje denominada síndrome do sinal atípico (SSA). Estimativas recentes sugerem que aproximadamente 32.000 pessoas nos Estados Unidos têm SSA com melanoma familiar, representando aproximadamente 5,5% de todos os melanomas diagnosticados naquele país. O melanoma maligno hereditário e os sinais atípicos representam os efeitos pleiotrópicos de um gene autossômico dominante mendeliano com alta penetrância.

Um estudo mostrou que o melanoma maligno cutâneo hereditário/SSA não predispõe a outros cânceres.

DEFINIÇÃO. A Conferência de Consenso em Diagnóstico e Tratamento do Melanoma Precoce do *National Institutes of Health* (NIH) definiu a síndrome do sinal atípico e o melanoma familiar como (1) a ocorrência de melanoma maligno em um ou mais parentes de primeiro ou segundo graus; (2) um número elevado de nevos melanocíticos (NM), com frequência, mais de 50, alguns dos quais atípicos e muitas vezes de tamanho variável; e (3) nevos melanocíticos que demonstram determinados aspectos histológicos. É provável que a SSA represente um espectro. Em um extremo, todos os membros de uma família têm sinais atípicos (SAs) e alguns têm melanoma maligno (MM). No outro extremo, estão pessoas com um SA sem história pessoal ou familiar de MM.

ASSOCIAÇÃO COM MELANOMA. Pacientes com SSA, familiar ou esporádica, têm um risco significativo de desenvolver melanoma. Sinais atípicos foram observados em 8% dos pacientes com melanoma não familiar (esporádico), e a transformação em melanoma de disseminação superficial foi documentada fotograficamente. Membros da família sem sinais atípicos não mostram qualquer aumento aparente no risco de melanoma. A frequência de SSA esporádica na população geral é desconhecida.

Sinais atípicos são encontrados na pele de 90% dos pacientes com melanomas hereditários, e mais de 50% dos melanomas nesse grupo estão histologicamente associados aos sinais atípicos e, provavelmente, evoluem a partir desses sinais. O risco durante a vida de desenvolver um melanoma cutâneo entre a população branca nos Estados Unidos é de aproximadamente 0,8%; ou seja, 1 em cada 125 pessoas que têm SSA e nenhum membro da família com a doença tem um risco de 6% de desenvolver melanoma. Pessoas que têm SSA e uma história de melanoma têm um risco de 10% de desenvolver um segundo melanoma; os que têm SSA e um membro da família com melanoma têm um risco de 15%. O risco de desenvolver melanoma durante a vida chega a 100% para aquelas pessoas com SSA de famílias com dois ou mais parentes de primeiro grau que têm melanoma cutâneo.

Entre os membros de uma família portadores de sinais atípicos, os pacientes com melanoma têm uma quantidade muito grande de nevos com mais frequência do que os pacientes com SSA sem melanoma. Membros de uma família com SSA têm mais nevos do que pacientes que têm apenas tipos adquiridos comuns de nevos.

Classificação de nevos melanocíticos atípicos

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico clínico de nevos melanocíticos atípicos é estabelecido quando pelo menos três das seguintes características estão presentes:

- Diâmetro acima de 5 mm
- Bordas indefinidas
- Margem irregular
- Tonalidades variáveis na lesão
- Presença de componentes papulares e maculares

Tabela 22-1 Diferenças entre Sinais Atípicos e Nevos Comuns

Características	Sinais atípicos	Nevos comuns
Distribuição	Mais comumente nas costas, nos membros superiores e inferiores, áreas protegidas do sol, mamas femininas, couro cabeludo, nádegas, virilhas	Geralmente áreas expostas ao sol; a maioria acima da cintura
Número	De menos de 10 a mais de 100	10 a 40
Idade ao surgimento	Surgem como nevos normais entre 2 e 6 anos de idade; aumentam em número e tamanho na puberdade; novos nevos aparecem ao longo da vida	Ausentes ao nascimento; surgem entre 2 e 6 anos de idade; crescem verticalmente de maneira uniforme ao longo da vida; vários podem aparecer na puberdade
Tamanho	Geralmente acima de 5 mm e comumente acima de 10 mm	Geralmente inferiores a 6 mm
Forma e contorno	Borda irregular; áreas planas (maculares); margem esmaece gradualmente para a área cutânea adjacente; sempre tem um componente macular	Redondo, simétrico, macular ou papular, borda lisa
Cor	Variável dentro de uma única lesão; marrom, preto, vermelho, rosa	Bege, marrom, preto uniforme; escurecem durante a gravidez ou na adolescência; clareiam com o tempo
Características histológicas	Hiperplasia melanocítica lentiginosa persistente; atipia nuclear melanocítica;* fibroplasias lamelares; fibroplasias eosinofílicas concêntricas; infiltração linfocítica irregular esparsa	Células névicas na junção dermoepidérmica e/ou na derme

*Pode não ser essencial para se fazer o diagnóstico.

ASPECTOS CLÍNICOS DE SINAIS ATÍPICOS

MORFOLOGIA. Esses nevos incomuns diferem em uma série de aspectos importantes dos nevos ou sinais pigmentados adquiridos típicos (Tabela 22-1). Sinais atípicos são maiores que os sinais comuns. Eles têm uma mistura de cores, incluindo bege, marrom, rosa e preto. A borda é irregular e indistinta, muitas vezes esmaecendo gradualmente na pele ao redor. A superfície é complexa e variável, com componentes tanto maculares quanto papulares (Fig. 22-24). Uma apresentação característica é uma pápula pigmentada cercada por um colar macular de pigmentação ("lesão em ovo frito") (Fig. 22-25). Em um estudo, a quantidade total de nevos e os componentes maculares foram os únicos aspectos úteis para prever displasia melanocítica histológica. Entretanto, as "lesões em ovo frito" muitas vezes não exibem displasia melanocítica histológica. Por outro lado, a ausência de um componente macular nos nevos melanocíticos em uma pessoa com menos de 13 nevos no corpo inteiro prevê corretamente a ausência de displasia melanocítica no exame histológico.

CARACTERÍSTICAS SUPERFICIAIS. As características superficiais dos nevos atípicos são distintas e podem ser apreciadas com uma lente portátil ou dermatoscópio (Fig. 22-46).



Figura 22-24 Nevos atípicos. Presença de numerosos nevos grandes. Melanomas de disseminação superficial foram removidos da parte superior do dorso da linha média no lado esquerdo (observe as cicatrizes). Nevos maiores que 1 cm e irregularmente pigmentados.

DESENVOLVIMENTO E DISTRIBUIÇÃO. Os sinais atípicos (SAs) não estão presentes ao nascimento, mas começam a surgir no meio da infância como sinais comuns típicos. A aparência muda na puberdade, e novas lesões continuam a aparecer bem depois dos 40 anos de idade. Os sinais comuns ocorrem com mais frequência em áreas expostas ao sol. Os SAs ocorrem nessas localizações e em locais incomuns, como o couro cabeludo, as nádegas e as mamas. Os locais de predileção para melanoma em pacientes com SAs familiares, de ambos os gêneros, correspondem à distribuição dos nevos; nos homens, as contagens de nevos e melanomas são maiores nas costas; nas mulheres, tanto as costas quanto as extremidades inferiores são afetadas. Esses achados sugerem fortemente uma associação entre a distribuição dos nevos e a ocorrência e localização de melanoma nos SAs familiares.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. A Conferência de Consenso do NIH enumerou os critérios histológicos a seguir: transtorno da arquitetura com assimetria, fibroplasia subepidérmica (eosinofílica concêntrica e/ou lamelar) e hiperplasia melanocítica lentiginosa com melanócitos fusiformes ou epitelioides agregando-se em ninhos de tamanho variável e formando pontes entre cristas epiteliais adjacentes. Uma atipia melanocítica pode estar presente em um grau variável. Além disso, pode haver infiltração dérmica com linfócitos, bem como o fenômeno de "projeção" (melanócitos intraepidérmicos projetando-se ligeiramente ou em ninhos além do principal componente dérmico).

MANEJO. As recomendações para o tratamento de pacientes com SAs foram fornecidas na declaração da Conferência de Desenvolvimento de Consenso do NIH realizada entre 24 e 26 de outubro de 1983. Essas e outras recomendações estão enumeradas no Quadro 22-1.

Quadro 22-1 **Recomendações para o Manejo de SAs**

- Examine toda a superfície cutânea a cada 3 a 12 meses, começando perto da puberdade.
- Use um secador de cabelos para examinar o couro cabeludo.
- Considere obter fotografias cutâneas totais na consulta inicial.
- Remova lesões suspeitas de serem melanoma.
- Instrua o paciente no auto-exame da pele.
- Recomende evitar o sol e/ou usar proteção.
- Sugira a triagem de parentes consanguíneos para SA e MM.
- Sugira exames oftalmológicos regulares para detectar nevos oculares e melanoma ocular.

SINAIS ATÍPICOS



Macular, pigmentação variável, bordas pouco definidas.



Macular, pigmentação complexa, borda chanfrada.



Macular, pigmentação variável, esmaece na borda.



Lesão papular grande.



Macular, papular, pigmentação variável, borda irregular.



Lesão em "ovo frito", elevada com um centro escuro, periferia macular, pigmentação esmaecendo na borda.

Figura 22-25

MELANOMA MALIGNO

O melanoma maligno é uma malignidade dos melanócitos que ocorre na pele, nos olhos, nas orelhas, no trato gastrointestinal, nas leptomeninges e nas membranas mucosas orais e genitais. Um dos tumores mais perigosos, o melanoma tem a capacidade de metastatizar para qualquer órgão, incluindo o cérebro e o coração.

EPIDEMIOLOGIA. Nos Estados Unidos, o melanoma é o quinto câncer mais comum em homens e o sexto câncer mais comum em mulheres. Um total de 62.000 casos de melanoma foi diagnosticado nos Estados Unidos em 2006.

A incidência de melanoma maligno está aumentando rapidamente no mundo inteiro. Atualmente, 1 em 63 norte-americanos desenvolverá melanoma durante a vida; o risco era de um em 1.500 em 1935. A maior incidência desse câncer é na Austrália e na Nova Zelândia. A média de idade ao diagnóstico é de 57 anos, e a média de idade no óbito é de 67 anos. Os homens são cerca de 1,5 vez mais propensos a desenvolver melanoma do que as mulheres. As áreas mais comuns são o dorso para os homens e os braços e as pernas para as mulheres.

Indivíduos de cor branca têm um risco 10 vezes maior de desenvolver melanoma cutâneo do que negros, asiáticos e hispânicos. Brancos e negros têm um risco semelhante de desenvolver melanoma plantar. Melanomas não cutâneos (p. ex., nas mucosas) são mais comuns em populações não brancas.

RISCO DE MELANOMA. Os fatores de risco de desenvolver melanoma estão listados na Tabela 22-2.

Tabela 22-2 Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Melanoma Cutâneo

Status do risco	Risco relativo (%)*
Risco muito alto	
História pessoal de sinais atípicos, história familiar de melanoma e mais de 75-100 sinais	35
Câncer de pele não melanoma prévio	17
Nevo congênito (gigante, >20 cm)	15-5
História de melanoma	9-10
História familiar de melanoma em pais, irmãos ou filhos	8
Imunossupressão	8-6
Risco moderadamente elevado	
Nevos clinicamente atípicos (2-9)	7,3-4,9; sem história familiar de nevos atípicos melanocíticos/esporádicos
Grande número de nevos	
51-100	5,0-3,0
26-50	4,4-1,8
Bronzeamento crônico com tratamentos UVA (tratamentos PUVA [>250] para psoríase)	5,4
Risco modestamente elevado	
Queimaduras solares bolhosas repetidas	
3	3,8
2	1,7
Sardas	3,0
Pele clara, incapaz de bronzear	2,6
Cabelo ruivo ou loiro	2,2
Nevo clinicamente atípico (1)	2,3

Adaptado de Robinson JK: *Dermatol Nurs* 12:397, 2000.
*O risco relativo é o grau de aumento do risco para pessoas com os fatores de risco comparadas a pessoas sem os fatores de risco. Se o risco relativo for igual a 1, não há aumento do risco.

EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA. Considera-se que a maior exposição à radiação ultravioleta (UV) seja um fator para a maior incidência de melanoma. Queimaduras solares são um fator de risco para melanoma. Essas queimaduras são causadas principalmente pela radiação UVB (280 a 320 nm). Os melanomas também são mais frequentes em pessoas expostas à radiação ultravioleta A (UVA). Doses altas de radiação UVA são recebidas em camas de bronzeamento artificial e com exposição ao psoraleno e terapia UVA (PUVA).

PUVA e o risco de melanoma. A terapia com metoxaleno oral (psoraleno) e a radiação ultravioleta (PUVA) são eficazes para psoríase e outras afecções cutâneas, porém é carcinogênica. Observa-se um risco maior de melanoma começando 15 anos depois da exposição ao metoxaleno oral (psoraleno) e à radiação ultravioleta A (PUVA). Esse risco é maior em pacientes expostos a doses elevadas de PUVA, parece estar aumentando com o passar do tempo, devendo ser considerado ao se determinar os riscos e benefícios dessa terapia.

RISCO E EXPOSIÇÃO AO SOL. A maior exposição recreativa ao sol e as alterações na atmosfera superior por poluentes que resultam no aumento da radiação podem ser os dois fatores mais importantes do aumento desproporcional na incidência de melanoma. Pessoas que se bronzeiam mal ou que se queimam facilmente ao sol ou os que sofreram múltiplas queimaduras solares graves têm entre duas a três vezes mais risco de desenvolver melanoma cutâneo. Indivíduos que se expõem ao sol nas atividades recreativas e nas férias e sofrem exposições episódicas agudas à luz do sol podem ter um risco maior do que aqueles que se expõem constantemente ao sol por atividades ocupacionais. A exposição contínua à radiação UV, seja na vida adulta ou durante a adolescência, parece ter um papel protetor no risco de melanoma. Observou-se que os que têm ocupações ao ar livre têm um risco menor de adquirir melanoma. A exposição intermitente está associada a aumentos significativos no risco de desenvolver melanoma. Há uma hipótese de que a luz do sol cause imunossupressão cutânea.

EFICÁCIA DOS FILTROS SOLARES. Protetores solares químicos bloqueiam UVB, porém são menos eficazes no bloqueio de UVA, que é responsável por 90% a 95% da energia ultravioleta no

Tabela 22-3 Sinais Sugestivos de Malignidade em Lesões Pigmentadas

Sinal	Implicação
Mudanças na cor	
Escurecimento repentino; marrom, preto	Aumento do número de células tumorais, cuja densidade varia na lesão, criando uma pigmentação irregular
Disseminação da cor para a pele anteriormente normal	Migração de células tumorais pela epiderme em velocidades variáveis e em diferentes direções (fase de crescimento horizontal)
Vermelho	Vasodilatação e inflamação
Branco	Áreas de regressão ou inflamação
Azul	Pigmento profundo na pele, sinal de aumento da profundidade do tumor
Mudanças nas características da borda	
Contorno irregular	Migração horizontal de células malignas a taxas diferentes
Pigmentação satélite	Migração de células além dos limites do tumor primário
Desenvolvimento de halo despigmentado	Destruição melanocítica por possível reação imunológica e inflamação
Mudanças nas características superficiais	
Descamação	Sangramento
Erosão	Ulceração
Exsudação	Elevação
Formação de crosta	Perda das linhas cutâneas normais
Desenvolvimento de sintomas	
Prurido	Dor
Sensibilidade	

espectro solar. Os filtros solares previnem a ocorrência de eritema e queimadura solar, mas inibem a adaptação da pele à luz do sol; portanto, seu uso pode levar a uma exposição excessiva da pele à UVA. Dados laboratoriais sugerem que o melanoma é promovido pela UVA; portanto, filtros solares de UVB talvez não sejam eficazes na prevenção do melanoma. O uso de filtros solares pode dar às pessoas uma sensação falsa de segurança e encorajar a exposição excessiva. O uso de chapéu, roupa protetoras assim como evitar o banho de sol são atitudes mais protetoras do que o uso de filtros solares químicos. Para crianças muito claras e com sardas, o uso de filtros solares de amplo espectro com um fator de proteção alto atenua o desenvolvimento de nevos e, ao reduzi-lo, diminui o risco de desenvolvimento de um melanoma. Filtros solares que contêm óxido de zinco ou dióxido de titânio refletem a luz e são conhecidos como filtros solares físicos, em vez de químicos. Essas substâncias bloqueiam efetivamente a luz UVA.

ABCD DO RECONHECIMENTO DO MELANOMA MALIGNO. O objetivo é reconhecer melanomas em seu estágio mais inicial. Comparados aos nevos melanocíticos comuns adquiridos, os melanomas malignos tendem a apresentar Assimetria, Bordas irregulares, Coloração variável e Diâmetro aumentado. Mudanças no formato e na cor são sinais iniciais importantes e devem sempre levantar suspeita. Ulceração e sangramento são os sinais posteriores; a esperança de cura diminui bastante se o diagnóstico não for feito antes dessas mudanças. Os sinais específicos que aparecem durante a evolução de cada tipo de melanoma estão listados e ilustrados nas páginas a seguir. Uma lista de todas as possíveis mudanças em todos os estágios do desenvolvimento encontra-se na Tabela 22-3.

CARACTERÍSTICAS DOS SINAIS BENIGNOS. Os sinais evoluem e mudam durante a vida. Todas as mudanças ocorrem ao longo de períodos de tempo prolongados e são quase imperceptíveis. O aumento circunferencial ocorre em nevos comuns das crianças. Nevos adquiridos benignos progridem do lentigo simples, para nevos juncionais pigmentados, para nevos compostos pigmentados elevados, para nevos intradérmicos da cor da pele mais elevados durante décadas. Nevos intradérmicos continuam a elevar-se à medida que o colágeno se deposita sobre os ninhos de células névicas na derme superior. Portanto, a distância entre a junção dermoepidérmica e o topo do nevo intradérmico subjacente aumenta com a idade.

Sinais benignos têm uma cor bege, marrom ou preta uniforme. A borda é regular e a lesão é razoavelmente simétrica; se a lesão pudesse ser dobrada ao meio, as duas metades ficariam sobrepostas. A maioria dos sinais benignos mede 6 mm de diâmetro ou menos e surgem cedo na vida.

MUDANÇA RECENTE EM UM SINAL. A descrição que um paciente faz da mudança em um sinal pode ser o indício mais precoce de melanoma. Mudança de cor; desenvolvimento de halos eritematosos ou hiperpigmentados; aumento do diâmetro, da altura ou assimetria das bordas; ou mudança das características superficiais, bem como prurido, dor, sangramento, ulceração ou sensibilidade, todos são sinais sugestivos de evolução para melanoma.

LESÕES PRECURSORAS

Nevos melanocíticos adquiridos. Pessoas com um número maior de nevos melanocíticos adquiridos têm um risco maior de desenvolver melanoma. O número que passa a representar o risco significativo varia de pessoa para pessoa, dependendo de fatores como história familiar e exposição ao sol. Como 80% de todos os pacientes têm até 50 nevos benignos, um "ponto de corte" prático do número de nevos acima do qual os pacientes estariam em um risco maior de desenvolver melanoma seria 50. O risco relativo para esses pacientes varia de três a 15 quando comparado ao risco relativo para pacientes sem nevos ou com menos de cinco nevos.

Nevos atípicos. É possível observar nevos atípicos em pessoas com ou sem melanoma e esses nevos podem ser herdados em um padrão familiar ou ocorrer esporadicamente. Essas lesões geralmente medem mais de 5 mm de diâmetro e são planas ou planas com um centro elevado ("lesão em ovo frito"), têm pigmentação escura ou irregular com tonalidades de marrom e rosa e geralmente têm bordas irregulares ou indistintas. Pacientes com nevos atípicos fora do contexto de melanoma familiar têm um risco grande de desenvolver melanoma, mas a taxa é bem menor. Um nevo clinicamente atípico foi associado a um risco duas vezes maior de desenvolver melanoma, enquanto 10 ou mais nevos atípicos conferiam um risco 12 vezes maior em relação a pacientes sem nevos atípicos.

Nevos congênitos. O potencial maligno dos nevos congênitos depende do tamanho e do padrão histológico (pag. 851).

QUATRO PRINCIPAIS SUBTIPOS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICOS

O melanoma começa a partir de um crescimento *de novo* ou desenvolve-se a partir de uma lesão preexistente, como um sinal congênito ou atípico. Uma classificação em diversos tipos diferentes foi elaborada depois de observar-se que a anatomia microscópica do tumor na periferia da massa tumoral elevada era variável e apresentava padrões característicos que poderiam estar correlacionados com apresentações clínicas distintas. Os tipos propostos são o melanoma de disseminação superficial (MDS), o lentigo maligno melanoma (LMM), o melanoma nodular (MN) e o melanoma lentiginoso acral (MLA).

Muitos patologistas (mas nem todos) reconhecem esses diversos tipos clínico-patológicos de melanoma. Alguns melanomas não se encaixam na classificação clínico-patológica e podem ser classificados exclusivamente como melanoma maligno. O melanoma maligno pode ser uma entidade única que apresenta diversas formas clínicas e histológicas variando com o grau de diferenciação das células tumorais. É provável que o potencial de um melanoma degenerar-se e tornar-se neoplásico seja influenciado por uma série de fatores, incluindo o grau de pigmentação cutânea, hereditariedade, *status* imunológico, quantidade de radiação solar, gênero e posição anatômica no corpo.

CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO. Quando um melanócito se torna neoplásico, as limitações à sua localização são removidas e ele pode deixar sua posição designada na camada basal da epiderme. Um melanoma maligno bem diferenciado mantém sua afinidade para a epiderme e pode crescer horizontalmente em um padrão lento, apenas para ficar restrito ou ser eliminado em algumas áreas por um sistema imunológico ainda competente. Anos de crescimento e regressão lentos de uma série dessas células na face produzem o LMM.



Figura 22-26 Disseminação superficial de melanoma. O recato impediu que essa paciente consultasse o médico a respeito dessa lesão na vulva, que já estava presente há 2 anos. Felizmente, a lesão foi descoberta durante um exame cutâneo completo.

Um grupo mais imaturo de células seria mais agressivo e se espalharia ou regrediria mais rapidamente, estimulando a formação de novos vasos e inflamação. Poder-se-ia esperar que tal comportamento biológico produzisse o MDS. Melanomas nos quais as células espalham-se lateralmente são considerados como estando na fase de crescimento horizontal (radial). Essa fase pode durar meses ou anos.

Uma célula pouco diferenciada não conhece barreiras, não tem afinidade para a epiderme e cresce tanto horizontalmente quanto verticalmente, produzindo uma massa ou um MN. Os melanomas cujas células começaram a crescer verticalmente para a derme e formam uma massa são considerados como estando na fase de crescimento vertical. A validade da classificação do tipo ainda precisa ser estabelecida; entretanto, ela nos permite entender o crescimento e a evolução do melanoma maligno e, portanto, ajuda a fazer um diagnóstico mais precoce. Os diversos tipos de melanomas têm características diferentes.

Melanoma de disseminação superficial

O melanoma de disseminação superficial (MDS) (Quadro 22-2) é mais comum na meia-idade, da quarta a quinta décadas de vida. Ele se desenvolve em qualquer lugar do corpo, porém com mais frequência na parte superior do dorso em homens e mulheres e nas pernas das mulheres (Figs. 22-26 a 22-30). O MDS começa de maneira inespecífica e então muda o formato por disseminação e regressão radial (Fig. 22-28). A migração aleatória de células, em conjunto com o processo de regressão, resulta em lesões com uma variedade infinita de formas e tamanhos. O formato é bizarro se deixado sem tratamento por anos. O marco fundamental do MDS é a combinação casual de muitas cores, mas a lesão pode ser uniformemente preta ou marrom. As cores podem tornar-se mais diversas com o passar do tempo. Uma coloração vermelha esmaecida é observada com frequência, podendo ocupar uma pequena área ou dominar a lesão. A fase de crescimento radial precursora pode durar meses ou até mais de 10 anos. Os nódulos surgem quando a lesão mede cerca de 2,5 cm de diâmetro.

Quadro 22-2 **Disseminação Superficial dos Melanomas**

70% dos melanomas
Diâmetro >6 mm
Localizado no tronco em homens e mulheres e nas pernas em mulheres
Bordas assimétricas irregulares
Começa como uma lesão marrom plana ou elevada
Evolui para as cores preta, azul, vermelha e branca

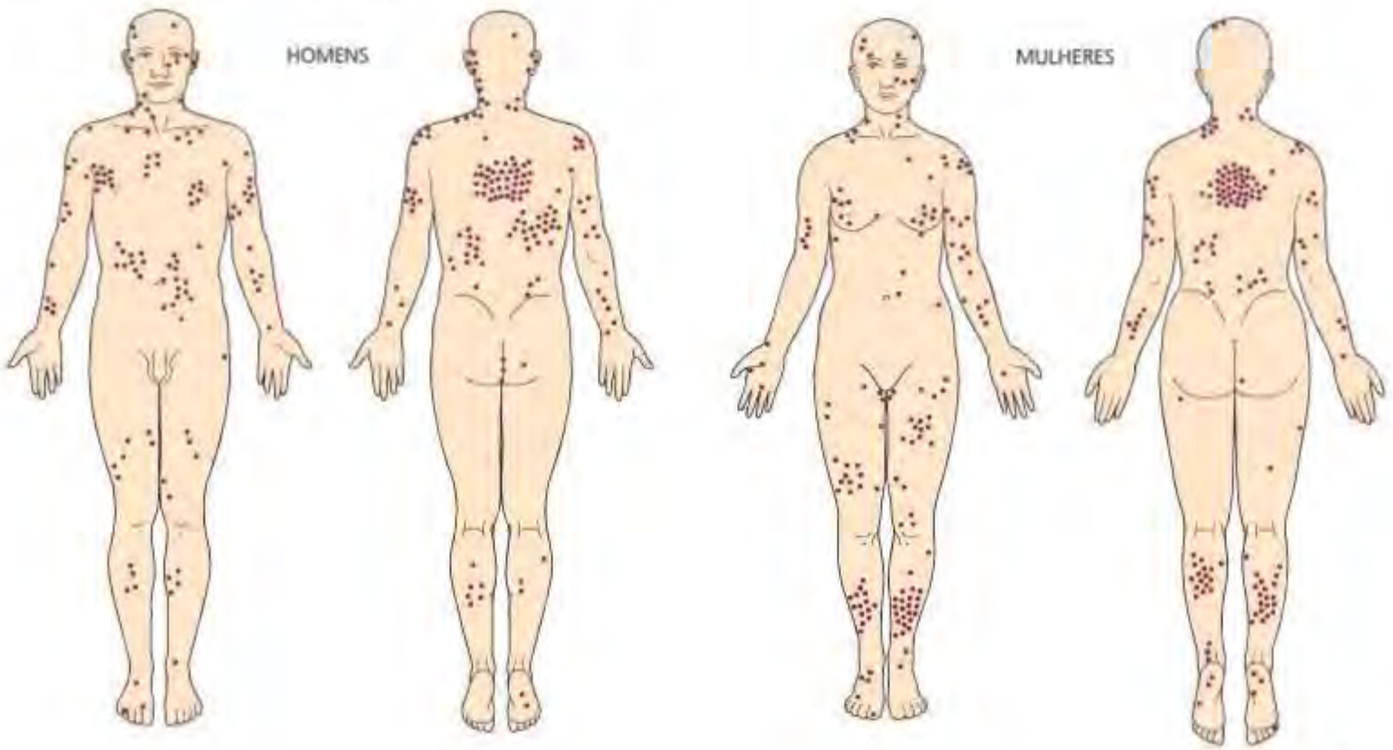


Figura 22-27 Distribuição de melanomas de disseminação superficial na pele de homens e mulheres. (De *Causes and effects of changes in stratospheric ozone*, Washington, DC, National Academy Press. Cortesia do New York University Cooperative Group e da National Press.)

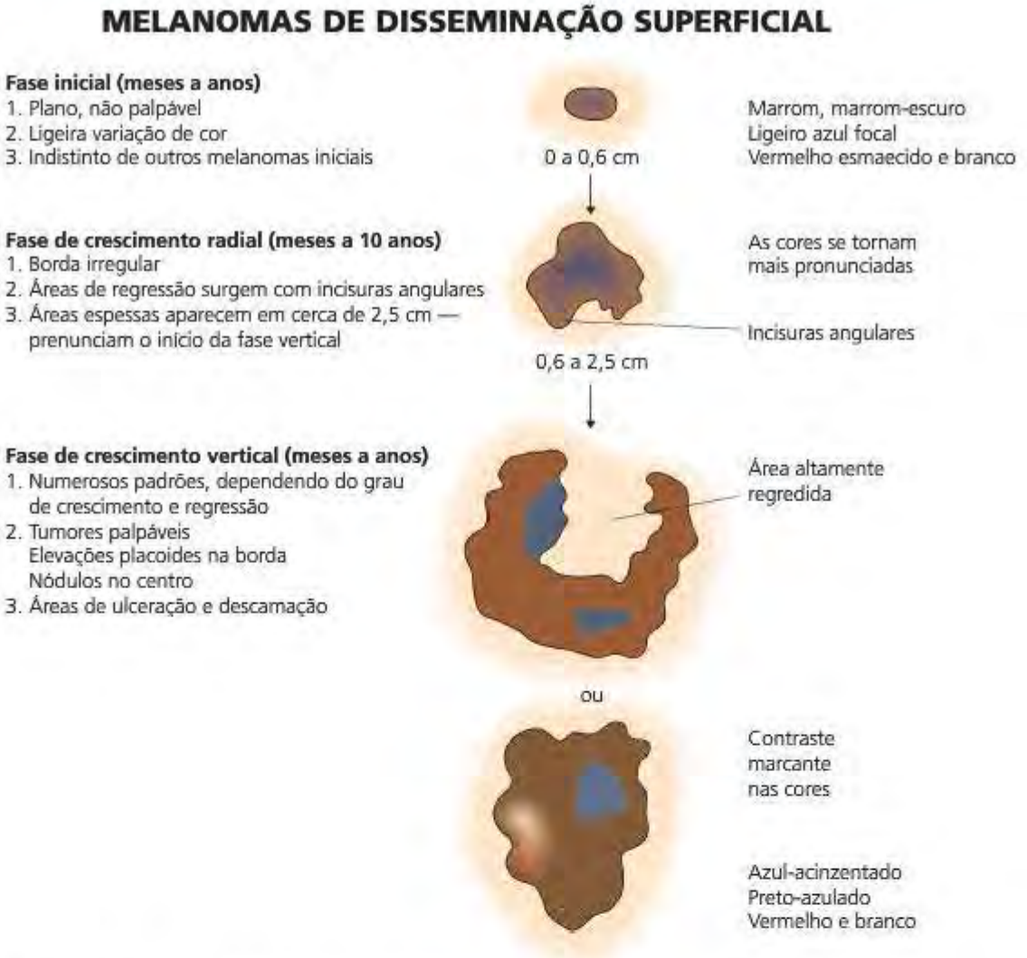


Figura 22-28 Melanomas de disseminação superficial em todos os estágios do desenvolvimento. As pequenas lesões iniciais têm bordas irregulares, pigmentação irregular e pequenas áreas brancas indicando regressão. Os tumores maiores mostram uma acentuação de todos esses aspectos.

MELANOMAS DE DISSEMINAÇÃO SUPERFICIAL



Figura 22-29

MELANOMAS DE DISSEMINAÇÃO SUPERFICIAL



Figura 22-30

Melanoma nodular

O melanoma nodular (MN) (Figs. 22-31 e 22-32, Quadro 22-3) ocorre com mais frequência na quinta ou na sexta décadas de vida. A lesão é mais frequente em homens do que em mulheres, com uma proporção de 2:1, e é encontrada em qualquer lugar do corpo. O MN é mais comumente marrom-escuro, marrom-avermelhado ou preto-avermelhado, de formato abaulado, polipoide ou pedunculado. Às vezes é amelanótico (cor da pele) e assemelha-se a nevos dérmicos ou carcinoma basocelular da cor da pele. Esses melanomas amelanóticos representam 1,8% a 8,1% de todos os melanomas. O MN é o tipo de melanoma mais frequentemente mal diagnosticado, porque assemelha-se a uma bolha de sangue, hemangioma, nevo dérmico, ceratose seborreica ou dermatofibroma (Fig. 22-32).

Quadro 22-3 **Melanoma Nodular**
15% a 20% dos melanomas
Localizados no tronco e nas pernas
Crescimento rápido: semanas, meses
Pápula ou nódulo marrom a preto
Ulcera e sangra

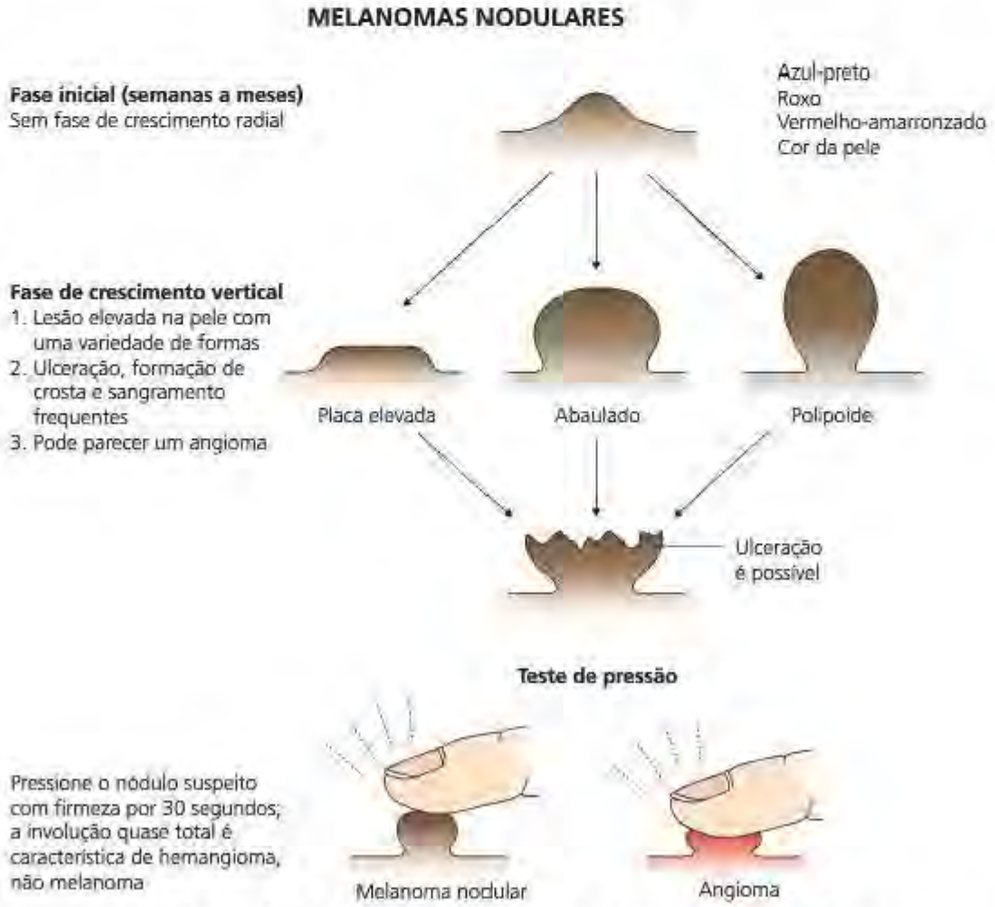


Figura 22-31 Existem lesões polipoides como placas elevadas, abauladas. Algumas parecem originar-se de nevos. Um halo desenvolveu-se ao redor de um melanoma placoide.

MELANOMAS NODULARES



Figura 22-32

Lentigo maligno melanoma

O lentigo maligno melanoma (LMM) (Figs. 22-33 e 22-34, Quadro 22-4) geralmente manifesta-se na sexta ou sétima décadas de vida. A maioria localiza-se na face, mas 10% encontram-se em outras áreas expostas, tais como braços e pernas. A fase de crescimento radial é denominada lentigo maligno (LM) ou sarda de Hutchinson. A fase de crescimento radial pode durar anos e nunca desenvolver uma fase de crescimento vertical. O risco de progressão de LM para LMM varia com a idade, mas é inferior ao que comumente se acreditava. Para um paciente de 45 anos de idade com LM, o risco estimado de desenvolver LMM até os 75 anos é de 3,3%. O risco estimado durante a vida de transformação para melanoma é de 4,7%. Para um paciente de 65 anos com LM, o risco de desenvolver LMM é de 1,2%, e o risco durante a vida de transformação para melanoma é de 2,2%. Essas estimativas do risco aplicam-se a pacientes nos quais o LM é descoberto incidentalmente.

O LMM pode ter um padrão complexo. Anos de migração e regressão podem produzir lesões com uma forma mais variável e bizarra que um MDS. A cor é mais uniforme que a do MDS, mas podem ocorrer vermelho e branco posteriormente. Em geral, os tumores localizam-se no centro da lesão, longe da borda. O LMM pode ulcerar ou sofrer mudanças semelhantes às de outras lesões quando entram no estágio tumoral. Os nódulos geralmente são solitários e aparecem quando a lesão assumiu um tamanho de 5 a 7 cm, mas podem ocorrer em lesões bem menores. O LMM não tem um prognóstico melhor que o de outras formas de melanoma; assim como outros tipos de melanoma, o prognóstico depende da espessura do tumor.

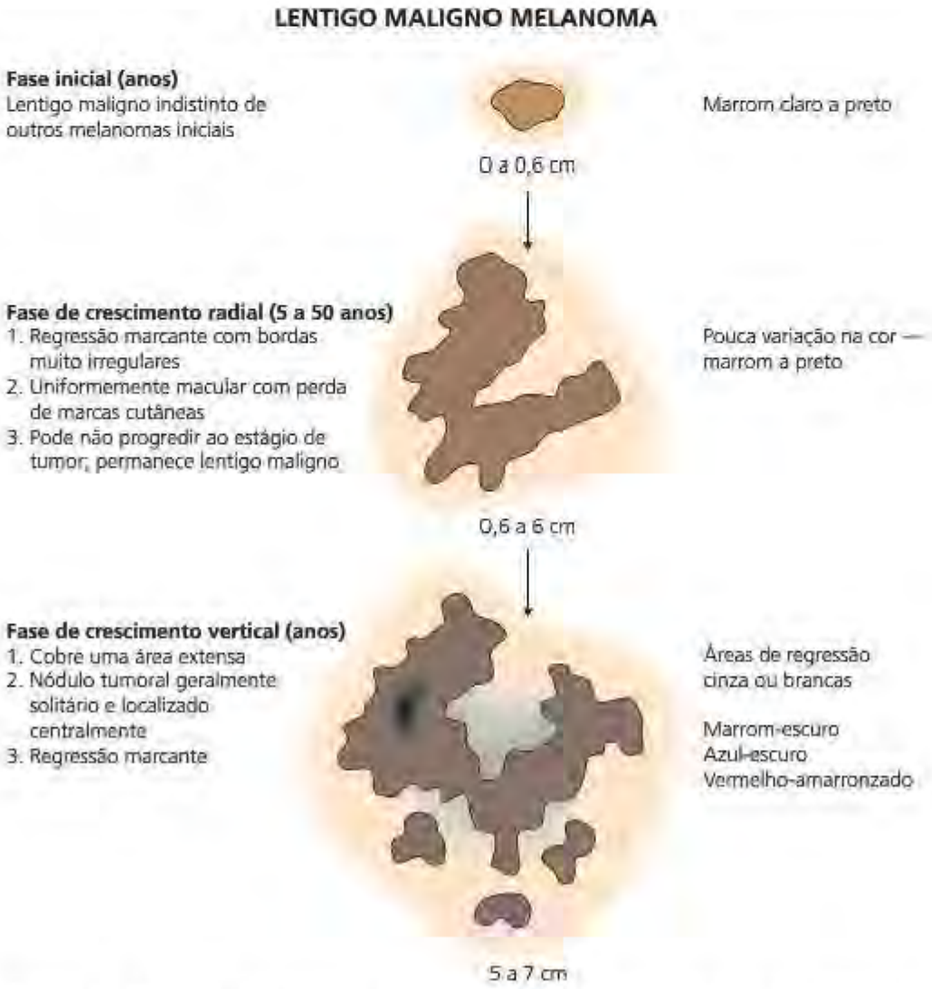


Figura 22-33 As lesões crescem lentamente e regridem por vários anos, formando bordas muito irregulares. A cor permanece marrom ou preta até chegar ao estádio de tumor.

LENTIGO MALIGNO MELANOMA

Quadro 22-4 **Lentigo Maligno Melanoma**
4% a 15% dos melanomas
Localizado na cabeça, no pescoço e nos braços (pele danificada pelo sol)
Média de idade 65 anos
Cresce lentamente em 5 a 20 anos
Cresce em <10% das lesões precursoras intraepiteliais (lentigo maligno)
A lesão precursora geralmente é grande (3 a 6 cm de diâmetro)
A lesão precursora existe há 10 a 15 anos
Pigmentação macular marrom a preta
Nódulos elevados azuis a pretos



Figura 22-34

Melanoma lentiginoso acral

O melanoma lentiginoso acral (MLA) (Figs. 22-35 a 22-38, Quadro 22-5) surge nas palmas, nas plantas, nas falanges terminais e nas membranas mucosas. Semelhante em termos de apresentação clínica ao LM e LMM, o MLA tem as mesmas cores e tendência a permanecer plano. Assim como o LM, os melanomas plantares podem permanecer latentes por anos, tornando os pacientes portadores dessas lesões bons candidatos a curas terapêuticas se detectados precocemente. O MLA é mais frequente em negros e asiáticos. A planta do pé é o local mais prevalente de melanoma maligno em não brancos. Pequenas áreas de elevação podem estar associadas à invasão profunda; o tumor pode ser muito agressivo e sofrer metástase precocemente. O aparecimento súbito de uma faixa pigmentada na prega ungueal proximal (sinal de Hutchinson) é sugestivo de melanoma lentiginoso acral (Fig. 22-36). As lesões melanocíticas adquiridas na planta com mais de 7 mm de diâmetro máximo devem ser examinadas histologicamente.

Quadro 22-5 **Melanoma Lentiginoso Acral**

2% a 5% dos melanomas em brancos
30% a 75% dos melanomas em negros, asiáticos e hispânicos
Localizado nas palmas e nas solas
Sob a placa ungueal: sinal de Hutchinson (disseminação do pigmento para as pregas ungueais proximais e laterais)

TIPOS RAROS. As seguintes variantes de melanoma respondem por menos de 2% dos melanomas: melanoma que cresce em um nevo congênito, melanoma mucoso (lentiginoso), melanoma ocular, nevo azul maligno, melanoma amelanótico (sem pigmento) e melanoma desmoplásico/neurotrópico (estroma notadamente fibrótico).

MELANOMA LENTIGIONOSO ACRAL



Figura 22-35 Uma grande lesão plana e escura.



Figura 22-36 O surgimento repentino de uma faixa pigmentada na prega ungueal proximal é sugestivo de melanoma.



Figura 22-37 A disseminação periungueal de pigmentação de um melanoma para as pregas ungueais proximais e laterais é denominada sinal de Hutchinson.



Figura 22-38 Melanoma envolvendo todo o leito ungueal.

Lesões benignas que se assemelham a melanoma

Nevos típicos ou outras lesões, como aquelas da ceratose seborreica, angiomas e dermatofibromas, podem ter aspectos sugestivos de melanoma. Devem-se obter amostras de biopsia dessas lesões (Figs. 22-39 a 22-42).

EXAME DA LESÃO

OBSERVAÇÃO COM AMPLIAÇÃO MAIS DERMATOSCOPIA. Vários tipos de lesões podem ser reconhecidos por observação ou ampliação com um micrômetro ocular de 10×. Trata-se de um instrumento superior para estudar as características superficiais de queratose seborreica, carcinoma basocelular, dermatofibroma, nevos compostos, nevos dérmicos, halos nevos e hemangiomas. Muitas lesões podem ser escaneadas rapidamente. O dermatoscópio (Fig. 22-46) é um instrumento individual para o exame de lesões pigmentadas planas ou ligeiramente elevadas como os nevos atípicos ou lesões suspeitas de serem melanoma. O exame de numerosas queratoses seborreicas com um dermatoscópio é ineficaz. As projeções peroladas e a estrutura de queratina são claramente apreciadas com a ampliação ocular de 10×.

TRIAGEM PARA MELANOMA. A maioria das lesões pigmentadas pode ser diagnosticada com base em critérios clínicos. O exame da superfície com ampliação de 10× é altamente recomendado para a avaliação clínica de todos os tumores cutâneos. Entretanto, existem muitas lesões pequenas nas quais não se consegue fazer a distinção entre um processo benigno e maligno por observação e ampliação. A dermatoscopia é útil para diagnosticar essas lesões cutâneas duvidosas.



Figura 22-40 Simulação de melanoma. Nevo composto com uma borda irregular.



Figura 22-41 Simulação de melanoma. Queratose seborreica com pigmentação variável e uma borda irregular. As pérolas córneas (típicas da queratose seborreica) sugerem que a lesão é benigna.



Figura 22-39 Simulação de melanoma. Hemangioma com uma borda irregular e pigmentação variável.



Figura 22-42 Simulação de melanoma. Dermatofibroma com pigmentação escura na borda.

MANEJO DO MELANOMA

A classificação e o manejo de melanomas estão resumidos nas Tabelas 22-4 a 22-8.

Biopsia

Sempre que possível, remova a lesão para finalidades diagnósticas usando margens estreitas (2 a 3 mm de pele normal). Margens maiores (> 1 cm) podem transtornar o fluxo linfático cutâneo e afetar a capacidade de identificar o(s) nodo(s) sentinela(s). A biopsia incisional não afeta a sobrevida de maneira adversa. Uma técnica de biopsia com *punch* é apropriada quando a suspeita de melanoma for baixa, quando a lesão for grande ou quando for impraticável fazer uma excisão. Use o *punch* através da parte mais espessa da lesão. Repita a biopsia se a amostra inicial for inadequada para o diagnóstico ou o estadiamento histológico. Biopsias tangenciais (*shave*) não são recomendadas porque a remoção parcial do melanoma primário pode não oferecer a medida da profundidade de Breslow correta.

ACHADOS HISTOLÓGICOS E PROGRESSÃO

Os melanócitos progridem através de uma série de etapas para a transformação maligna (Fig. 22-43). A primeira etapa é uma proliferação de melanócitos para formar ninhos ao longo da camada basal, constituindo um nevo benigno.

A próxima etapa é a formação de um nevo displásico. Surge uma atipia citológica aleatória na área da membrana de base. Em termos clínicos, as lesões aumentam em diâmetro, mostram variação na cor e na simetria e apresentam bordas irregulares. Células que se degeneram em câncer (melanoma) perdem a sua capacidade de permanecerem localizadas. Elas entram na fase de crescimento radial e proliferam-se intradermicamente. Quando todas as células mudaram para células tumorais atípicas, as células penetram a derme papilar de forma isolada ou em pequenos ninhos, tornando a lesão ligeiramente elevada. O crescimento vertical mostra células invadindo a derme papilar e a derme reticular. O melanoma lentiginoso tem inicialmente uma fase de crescimento radial e, com o tempo, entra em uma fase de crescimento vertical. A extensão intraepidérmica lateral das células do melanoma ocorre em todos os subtipos, exceto no melanoma nodular.

TUMORES EM FASE DE CRESCIMENTO RADIAL. Melanócitos grandes e atípicos proliferam-se primeiro na epiderme acima da membrana de base epidérmica. Eles dispõem-se aleatoriamente na junção dermoepidérmica, mostram migração crescente (pagetoide) e carecem do potencial biológico de metastatizar. Em seguida, essas células invadem a derme papilar (nível 2 de Clark). Células malignas confinadas acima da membrana de base epidérmica (*in situ*) ou na derme papilar (microinvasivas) são denominadas melanomas de fase de crescimento radial. Essas lesões quase sempre têm 1 mm de espessura.

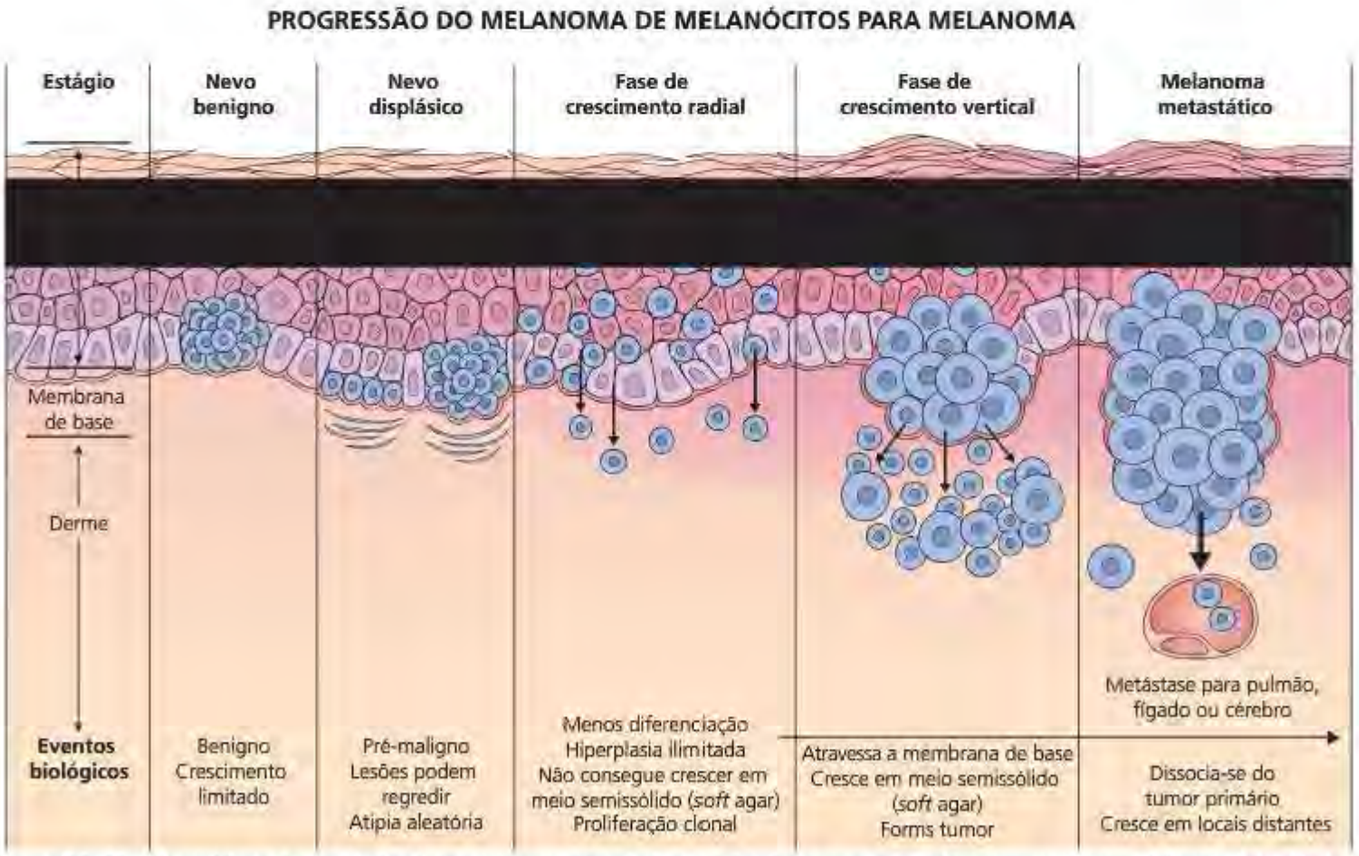


Figura 22-43 A proliferação de melanócitos no processo de formação dos nevos e o subsequente desenvolvimento de displasia, hiperplasia, invasão e metástase.

TUMORES EM FASE DE CRESCIMENTO VERTICAL. Tumores que invadiram a derme reticular entraram na fase de crescimento vertical. Eles têm potencial metastático. Há mitoses e pleomorfismo nuclear. As células não conseguem amadurecer à medida que o tumor se espalha profundamente na derme. Tumores das fases 3 e 4 de Clark geralmente estão na fase de crescimento vertical.

ESPESSURA DO TUMOR (MICROESTÁGIO DE BRESLOW). A espessura do tumor, definida de acordo com a profundidade de Breslow, é o determinante histológico mais importante do prognóstico. O tumor é seccionado em etapas (Fig. 22-44). A seção com o nível mais profundo de penetração do tumor é usada para medir a espessura. Um micrômetro ocular é colocado no microscópio. O patologista mede a espessura do tumor em milímetros desde o topo da camada de células granulares (ou base da ulceração superficial) até a parte mais profunda do tumor. O relatório é feito como nível de Breslow, seguido pela profundidade descrita em milímetros.

ULCERAÇÃO. A presença de ulceração, microscopicamente definida como perda de epiderme sobre o melanoma, é o próximo determinante histológico mais importante do prognóstico do paciente e deve ser usado para estadiar pacientes na presença de melanoma.

ESPESSURA DO TUMOR (NÍVEL DE CLARK). Os níveis de Clark medem a invasão do tumor em termos anatômicos. A profundidade do tumor é descrita por local anatômico (p. ex., epiderme, profundidade na derme) e um nível de invasão de Clark é atribuído (Fig. 22-44). Os níveis de Clark parecem afetar o prognóstico apenas em melanomas mais finos (< 1 mm de profundidade).

LAUDO PATOLÓGICO. O patologista determina a espessura do tumor em milímetros (nível de Breslow) e a presença de ulceração.

O relato de outros aspectos histológicos é encorajado: nível de Clark, fase do crescimento, infiltração linfocitária no tumor, índice mitótico, regressão, invasão angiolinfática, microssatelitose, neurotropismo e subtipo histológico.

ÍNDICE MITÓTICO. O índice mitótico por milímetros quadrados na parte dérmica do tumor é descrita. Apesar de a ulceração ser considerada o fator prognóstico mais importante depois da espessura de Breslow para melanomas cutâneos localizados, muitos estudos mostraram que a taxa mitótica é um fator prognóstico significativo.

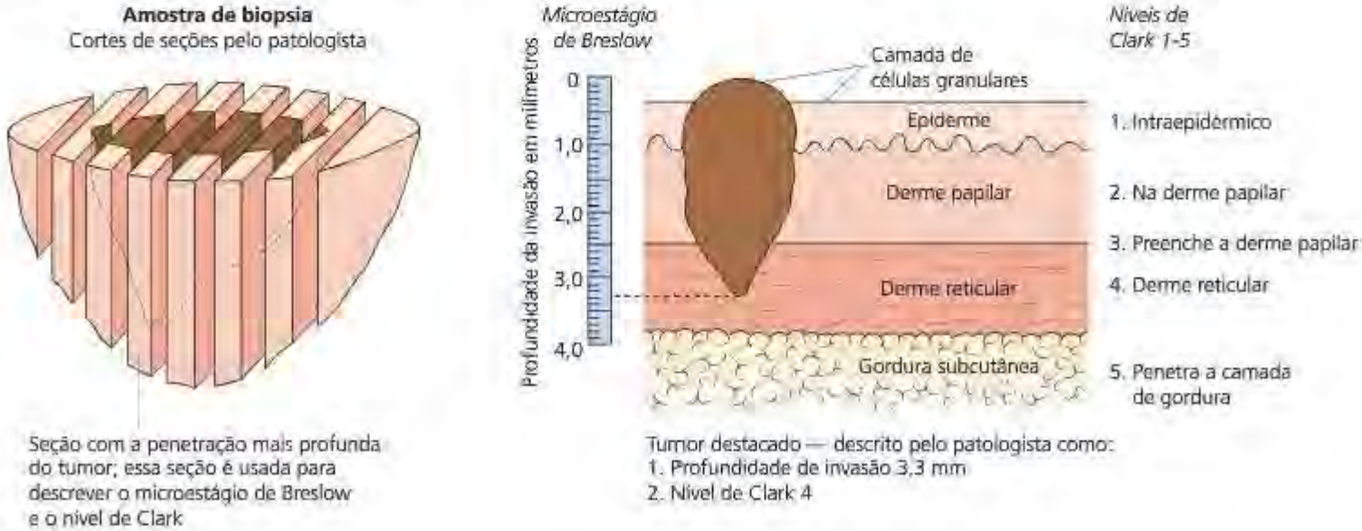
INFILTRAÇÃO LINFOCITÁRIA NO TUMOR. A infiltração linfocitária no tumor é definida como rápida, não rápida e ausente. Uma resposta linfocitária infiltrativa pode indicar uma sobrevida favorável.

REGRESSÃO HISTOLÓGICA. Áreas da epiderme e da derme que não exibem tumor detectável e estão ladeadas por áreas de melanoma indicam regressão. Muitos estudos observaram que a regressão está associada a um prognóstico pessimista e a uma sobrevida menor. A regressão é considerada particularmente importante em melanomas finos. Pode-se observar regressão extensa em pacientes com melanomas finos (< 1 mm) associados a metástases.

INVASÃO ANGIOLINFÁTICA E ANGIOTROPISMO. A invasão vascular nos melanomas nodulares está associada à espessura do tumor, ao diâmetro histológico, à ulceração, ao envolvimento de linfonodos e às metástases distantes. O angiotropismo é um fator prognóstico que prevê o risco de metástase.

Colorações especiais. O patologista pode usar coloração imunoistoquímica para marcação de linhagem (S-100, homatropina metilbromida 45) ou proliferação (antígeno nuclear de proliferação celular, Ki67) em casos difíceis.

Figura 22-44 Para se obter o microestágio de Breslow, um micrômetro ocular montado em um microscópio é usado. A medida é feita a partir da camada de células granulares até a seção com a penetração mais profunda do tumor. Na presença de ulceração superficial, a medida começa na base da úlcera.



Terapia cirúrgica

EXCISÃO PÓS-BIOPSIA (MARGENS DE RESSECÇÃO)

A remoção cirúrgica completa de toda neoplasia deve ser feita com verificação histológica da remoção. As margens cirúrgicas recomendadas com base na profundidade do tumor (medida de Breslow) e diâmetro do melanoma estão listadas na Tabela 22-4.

É preciso fazer ajustes no caso de lesões nos dígitos, na cabeça, no pescoço e na face. Não se considera necessária fazer a excisão até a fáscia profunda para melanomas confinados aos níveis superiores da pele. O procedimento não melhora a recidiva local ou as taxas de sobrevida. Margens cutâneas mais amplas podem ser apropriadas para tumores *in situ* maiores.

ESTADIAMENTO METASTÁTICO E PROGNÓSTICO

A presença ou ausência de micrometástases no linfonodo sentinela (LNS) é o fator prognóstico mais importante para recidiva e o preditivo mais forte da sobrevida.

BIOPSIA DE LINFONODO SENTINELA. O LNS é definido como o primeiro linfonodo na cadeia linfática que drena a lesão e é o que apresenta o maior risco para o desenvolvimento de metástase. Apesar de nenhum benefício de sobrevida ter sido comprovado para o procedimento, a informação de estadiamento é útil para identificar pacientes que possam beneficiar-se de outras cirurgias ou terapias adjuvantes.

Indicação. A biopsia do LNS é apropriada para melanomas com mais de 1,0 mm de profundidade e para tumores medindo 1 mm ou menos na presença de ulceração histológica e/ou uma classificação de Clark em nível 4 ou mais. A biopsia do LNS não é apropriada para melanomas de nível de Clark 2 ou 3 não ulcerados com 0,75 mm ou menos de profundidade e é incerta em tumores de 0,76 a 1,0 mm de profundidade, a menos que estejam ulcerados ou em um nível de Clark 4 ou maior.

Procedimento. O mapeamento radiográfico pré-operatório (linfocintilografia) e injeção de corante azul vital ao redor do melanoma primário ou da cicatriz da biopsia (no momento da excisão local ampla ou reexcisão) são feitos para identificar e remover o(s) linfonodo(s) regional(is) de drenagem inicial. Alguns centros usam radioisótopo marcado com tecnécio 99m e uma sonda gama portátil. O linfonodo sentinela é examinado quanto à presença de micrometástase com histologia e imunoistoquímica. Uma dissecação terapêutica do linfonodo é feita na presença de micrometástase. Excisões diagnósticas prévias de melanomas malignos com uma margem máxima de 10 mm não alteram o fluxo linfático nem interferem na obtenção precisa do LNS do tumor primário.

Existem diversas razões para se fazer a biopsia do linfonodo sentinela. O procedimento melhora a acurácia do estadiamento e proporciona informações prognósticas valiosas para orientar as decisões de tratamento, além de facilitar a dissecação terapêutica precoce do linfonodo para aqueles pacientes com metástases nodais. A biopsia do LNS identifica pacientes candidatos à terapia adjuvante com alfa-2b-interferon e identifica populações homogêneas de pacientes para entrada em ensaios clínicos de agentes terapêuticos adjuvantes.

DISSECAÇÃO ELETIVA DE LINFONODOS. Pacientes com linfonodos clinicamente aumentados e sem evidência de doença distante devem ser submetidos à dissecação completa de linfonodos. O valor da dissecação eletiva dos linfonodos para outros pacientes ainda não foi definido. Ensaios cirúrgicos randomizados não conseguiram definir um papel para a dissecação eletiva de linfonodos em pacientes com linfonodos clinicamente negativos.

Investigação diagnóstica inicial

Estudos de imagem de rotina, incluindo radiografia do tórax e hemograma completo, têm valor limitado, se tiverem algum, na investigação inicial de pacientes assintomáticos com melanomas cutâneos primários com 4 mm ou menos de espessura. Por outro lado, resultados negativos podem aliviar a ansiedade do paciente. As indicações para estudos de imagem iniciais e hemograma completo são mais adequadamente direcionadas com base em achados de uma história médica completa e um exame físico completo (Tabela 22-8).

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

Os critérios de estadiamento do melanoma foram atualizados com a publicação da 6ª edição do *AJCC Câncer Staging Manual* em 2002. As Tabelas 22-5 e 22-6 descrevem os estágios do melanoma e a sobrevida média associada a cada estágio.

Os critérios de estadiamento do AJCC para melanoma estão divididos em quatro estágios. O melanoma localizado é classificado sob estágio I e estágio II. Melanomas de estágio III incluem metástases regionais, e os do estágio IV, metástases distantes. Cada estágio usa as classificações TNM (tumor, nodo, metástase) ao determinar o estágio da doença.

A avaliação histológica do melanoma proporciona informações de estadiamento essenciais. A profundidade da invasão (nível de Breslow expresso em milímetros) é o parâmetro prognóstico histológico mais importante na avaliação do tumor primário. O Comitê de Estadiamento de Melanoma do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) estudou 17.600 melanomas. Os resultados desse estudo baseado em evidências foram incorporados na classificação de estadiamento TNM de melanoma do AJCC. O sistema de estadiamento de 2002 do AJCC incorpora profundidade de Breslow, nível de Clark e ulceração. A espessura e a ulceração do tumor foram os preditivos mais poderosos da sobrevida. O nível de invasão (nível de Clark) tinha significância apenas em melanomas finos (≤ 1,0 mm).

Estadiamento para melanoma localizado: Estágios I e II

ESPESSURA DO MELANOMA

Os critérios primários para a classificação T são espessura do tumor (medida em milímetros) e a presença ou ausência de ulceração (determinada histologicamente). Taxas de sobrevida de 10 anos para cada uma das categorias T em pacientes clinicamente estadiados estão demonstradas na Tabela 22-7. Grupos de estadiamento são usados para determinar os intervalos de exames de acompanhamento (Tabela 22-8). A única diferença nas definições de grupos de estadiamento clínico *versus* patológico é se os linfonodos regionais são estadiados por exame clínico/radiológico ou por exame patológico (depois da linfadenectomia parcial ou completa).

ULCERAÇÃO

A ulceração do melanoma é definida como a ausência de uma epiderme intacta sobre uma porção maior do melanoma primário com base em exame microscópico dos cortes histológicos. A ulceração do melanoma imprime um risco tão alto para metástase que sua presença altera negativamente o prognóstico de todos esses pacientes comparados a pacientes que têm melanomas de espessura equivalente sem ulceração. As taxas de sobrevida para pacientes com um melanoma ulcerado são proporcionalmente menores do que as de pacientes com um melanoma não ulcerado de categoria T equivalente, mas semelhantes às de pacientes com um melanoma não ulcerado da próxima categoria T superior.

ESTADIAMENTO PATOLÓGICO DE LINFONODOS

O número de linfonodos é o aspecto mais importante, seguido pela carga tumoral dentro do linfonodo. Se um linfonodo estiver envolvido, a classificação é N1; se 2 ou 3 linfonodos estiverem envolvidos, a classificação é N2; e se quatro ou mais linfonodos metastáticos, linfonodos emaranhados e metástases em trânsito ou satélites com nodo(s) metastático(s) estiverem envolvidos, a classificação é N3.

Linfonodos com doença identificada por imunocolorações apenas e não vistos com coloração de hematoxilina-eosina são considerados N0. Uma designação especial de N0 (positiva em termos imunoistoquímicos) é usada.

MELANOMA — CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

Tabela 22-4 Manejo Cirúrgico do Melanoma

Espessura do tumor (mm)	Raio de excisão (cm)	Opções para linfonodos
In situ	0,3-0,5	Observação
< 1,0	1	Biopsia seletiva de linfonodo sentinela, observação
1,1-2,0	1-2	Biopsia de linfonodo sentinela, observação
2,1-4,0	2	Dissecação seletiva de linfonodo sentinela
> 4,0	2	Biopsia de linfonodo sentinela, observação, dissecação seletiva de linfonodo sentinela

De *Surg Clin North Am* 83(2):385-403, 2003. *PMID: 12744615*

Tabela 22-5 Classificação TNM para Melanoma: *American Joint Committe on Cancer, 2002*

Classificação T	Espessura (mm)	*Status* de ulceração
T1	1,0	a: sem ulceração e nível II/III b: com ulceração e nível IV/V
T2	1,01–2,0	a: sem ulceração b: com ulceração
T3	2,01–4,0	a: sem ulceração b: com ulceração
T4	> 4,0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
Classificação N	**Nº de nódulos metastáticos**	**Massa nodal metastática**
N1	1	a: micrometástases* b: macrometástases†
N2	2–3	a: micrometástases b: macrometástases c: metástase(s) em trânsito/satélite(s) sem nodos metastáticos
N3	4 ou mais nodos metastáticos, ou nodos emaranhados, ou metástases/satélite(s) com nodo(s) metastático(s)	
Classificação M	**Local da metástase**	**Nível sérico de lactato desidrogenase (LDH)**
M1a	Metástases na pele, subcutânea ou nodais distantes	LDH normal
M1b	Metástases pulmonares	LDH normal
M1c	Todas as outras metástases viscerais	LDH normal
	Qualquer metástase distante	LDH elevada

De *J Clin Oncol* 19(16):3635-3648, 2001; Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *PMID: 11504745*

*Micrometástases são diagnosticadas após linfadenectomia eletiva ou sentinela.

†Macrometástases são definidas como metástases nodulares clinicamente detectáveis, confirmadas por linfadenectomia terapêutica ou quando a metástase nodular exibe extensão de crescimento extracapsular.

MELANOMA — CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

Tabela 22-6 Definições de Estadiamento de Melanoma da 6ª Edição do AJCC Cancer Staging Manual, 2002

Estágio	Classificação	Definição
Estágio I: O câncer em estágio I é diagnosticado em pacientes que têm lesões primárias com 1 mm ou menos de espessura sem evidências de metástase.		
Estágio IA	T1a N0 M0	As lesões primárias medem 1 mm ou menos em espessura, não apresentam ulceração e não invadem a derme reticular ou a gordura subcutânea (nível de Clark < IV ou V).
Estágio IB	T1b ou T2a N0 M0	As lesões primárias medem 1 mm ou menos em espessura e apresentam ulceração ou invasão no nível de Clark IV ou V (T1b) ou pacientes cujas lesões primárias meçam 1,01-2,0 mm em espessura sem ulceração.
Estágio II: O câncer em estágio II é diagnosticado em pacientes que têm lesões primárias mais espessas sem evidências de metástase.		
Estágio IIA	T2b ou T3a N0 M0	As lesões primárias medem 1,01-2,00 em espessura e apresentam ulceração (T2b), ou pacientes cujas lesões primárias sejam 2,01-4,00 mm espessas sem ulceração (T3a).
Estágio IIB	T3b ou T4a N0 M0	As lesões primárias medem 2,01-4,00 em espessura e apresentam ulcerações (T3b), ou pacientes cujas lesões tenham espessura acima de 4,00 mm sem ulceração (T4a).
Estágio IIC	T4b N0 M0	As lesões primárias medem mais de 4,0 mm em espessura e apresentam ulceração.
Estágio III: O câncer em estágio III é diagnosticado quando o melanoma se espalha para os linfonodos regionais e/ou uma metástase em trânsito ou satélite está presente.		
Estágio IIIA	T1-4a N1a ou N2a M0	As lesões primárias são de qualquer profundidade sem ulceração e 1 a 3 linfonodos estão envolvidos com doença microscópica descoberta depois de uma linfadenectomia eletiva ou do linfonodo sentinela.
Estágio IIIB	T1-4b N1a ou N2a M0, T1-4a N1b ou N2b M0, ou T1-4a/b N2c M0	As lesões primárias são de qualquer profundidade com ulceração e 1 a 3 linfonodos estão envolvidos com doença microscópica. ***Ou*** Pacientes cujas lesões primárias sejam de qualquer profundidade sem ulceração e que tenham 1 a 3 linfonodos envolvidos com doença macroscópica descoberta ao exame clínico e confirmada por linfadenectomia terapêutica ou quando a metástase nodal exibe extensão extracapsular franca. ***ou*** Pacientes cujas lesões primárias sejam de qualquer profundidade com ou sem ulceração e com metástases em trânsito ou satélites sem a presença de linfonodos metastáticos.
Estágio IIIC	T1-4b N1b M0, T1-4b N2b M0, ou qualquer T N3 M0	Lesões primárias são de qualquer profundidade com ulceração e 1 a 3 linfonodos estão macroscopicamente envolvidos (N1b ou N2b). ***Ou*** Pacientes com qualquer profundidade de tumor com ou sem ulceração e 4 ou mais linfonodos metastáticos, linfonodos emaranhados ou metástases em trânsito ou satélites com a presença de linfonodo(s) metastático(s) (N3).
Estágio IV: O câncer em estágio IV é diagnosticado quando o melanoma se espalha para locais distantes, incluindo a pele, tecidos subcutâneos, linfonodos e órgãos. Os três níveis de divisão da doença de estágio IV baseiam-se no *status* M.		
M1a	(qualquer T, N)	Qualquer profundidade de tumor, com ou sem ulceração, com ou sem envolvimento nodal e com metástases distantes limitadas à pele distante, tecido subcutâneo ou linfonodos e um nível de lactato desidrogenase (LDH) normal.
M1b	(qualquer T, N)	Inclui pacientes com esses mesmos critérios, mas que também apresentam metástase para os pulmões e um nível de LDH normal.
M1c	(qualquer T, N)	Inclui pacientes com esses mesmos critérios, mas que também apresentam metástase para qualquer outro local visceral e um nível de LDH normal, ou qualquer paciente com metástase distante a despeito do local, mas com um nível de LDH elevado.

MELANOMA — CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

Tabela 22-7 Taxas de Sobrevida para Categorias de Estadiamento e TNM do Melanoma

Estágio patológico	TNM	Espessura (mm)	Ulceração	Nº Sinais +	Tamanho nodal	Metástases distantes	SOBREVIDA (%) 1 ano	2 anos	5 anos	10 anos
IA	T1a	1	Não	0	—	—	99,7	99,0	95,3	87,9
IB	T1b	1	Sim, ou nível IV, V	0	—	—	99,8	98,7	90,9	83,1
	T2a	1,01–2,0	Não	0	—	—	99,5	97,3	89,0	79,2
IIA	T2b	1,01–2,0	Sim	0	—	—	98,2	92,9	77,4	64,4
	T3a	2,01–4,0	Não	0	—	—	98,7	94,3	78,7	63,8
IIB	T3b	2,01–4,0	Sim	0	—	—	95,1	84,8	63,0	50,8
	T4a	> 4,0	Não	0	—	—	94,8	88,6	67,4	53,9
IIC	T4b	> 4,0	Sim	0	—	—	89,9	70,7	45,1	32,3
IIIA	N1a	Qualquer	Não	1	Micro	—	95,9	88,0	69,5	63,0
	N2a	Qualquer	Não	2-3	Micro	—	93,0	82,7	63,3	56,9
IIIB	N1a	Qualquer	Sim	1	Micro	—	93,3	75,0	52,8	37,8
	N2a	Qualquer	Sim	2-3	Micro	—	92,0	81,0	49,6	35,9
	N1b	Qualquer	Não	1	Macro	—	88,5	78,5	59,0	47,7
	N2b	Qualquer	Não	2-3	Macro	—	76,8	65,6	46,3	39,2
IIIC	N1b	Qualquer	Sim	1	Macro	—	77,9	54,2	29,0	24,4
	N2b	Qualquer	Sim	2-3	Macro	—	74,3	44,1	24,0	15,0
	N3	Qualquer	Qualquer	4	Micro/ macro	—	71,0	49,8	26,7	18,4
IV	M1a	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Pele, sub-Q	59,3	36,7	18,8	15,7
	M1b	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Pulmão	57,0	23,1	6,7	2,5
	M1c	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Outras Vísceras	40,6	23,6	9,5	6,0

De Balch CM: *J Clin Oncol* 19:3635, 2001.

Tabela 22-8 Diretrizes de Acompanhamento

Profundidade de Breslow (mm)	História e exame físico	Radiografia do tórax (RXT)/ Estudos laboratoriais
Estágio I (A e B)	A cada 3-4 meses por 1 ano, a cada 6 meses por 2 anos e depois anualmente até o ano 5; anualmente depois, conforme indicado clinicamente	Não
Estágio II (A, B, C)	A cada 3-4 meses pelos anos 1-3, a cada 6 meses pelos anos 4 e 5, e depois anualmente, conforme clinicamente indicado	CBC, painel bioquímico e LDH
Estágio III (A, B e C)	A cada 3-4 meses pelos anos 1-3, a cada 6 meses pelos anos 4 e 5, e depois anualmente, conforme clinicamente indicado	CBC, painel bioquímico, LDH; exames de imagem, conforme indicado
Estágio IV	A cada 3-4 meses	CBC, painel bioquímico, LDH; exames de imagem conforme indicado

CBC, hemograma completo; *LDH,* lactato desidrogenase.

Exames de acompanhamento

Acompanhe os pacientes para detectar metástases assintomáticas e outros melanomas primários. Demonstre como fazer o autoexame da pele e dos linfonodos. Exames físicos de rotina são feitos no mínimo anualmente. A história e o exame físico direcionam a necessidade de testes laboratoriais e exames de imagem.

Uma visão geral da administração do melanoma é mostrada na Figura 22-45.

Intervalos de acompanhamento

Pacientes com tumores mais espessos têm um risco elevado de sofrer recidiva nos primeiros anos depois do diagnóstico e precisam ser acompanhados com mais frequência (Tabela 22-8).

A recidiva pode ocorrer 10 anos (ou mais) depois de um paciente estar livre da doença. A recidiva tardia pode ser local, e a sobrevida subsequente ao tratamento dessas metástases é muitas vezes prolongada. Assim, pacientes com melanomas cutâneos devem ser observados pelo resto da vida.

Tratamento clínico

O alfa-interferon adjuvante em doses altas produz aumentos nas taxas de sobrevida sem recidiva e nas taxas globais de sobrevida em pacientes selecionados (estágios IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC). A terapia com alfa-2b-interferon é usada para pacientes com metástases nodais regionais e/ou em trânsito e para pacientes nodo-negativos com melanomas primários com mais de 4 mm de profundidade. O uso da terapia com alfa-2b-interferon é incerto em pacientes com tumores primários intermediários ulcerados (2,01 a 4,0 mm de profundidade) e inadequado para pacientes nodo-negativos com tumores não ulcerados medindo menos de 4,0 mm de profundidade. Vacinas e modificadores da resposta biológica mostram-se promissores em prolongar a sobrevida.

TRATAMENTO DO LENTIGO MALIGNO

O lentigo maligno é encontrado predominantemente em áreas de dano actínico onde cicatrizes cosmeticamente insatisfatórias podem resultar da cirurgia convencional. A criocirurgia é uma alternativa eficiente à cirurgia convencional desde que os pacientes sejam selecionados e a extensão da crionecrose seja monitorada. Vários relatos e estudos de casos sugerem que o lentigo maligno responde ao creme de imiquimod a 5% (Aldara®).

CONDUTA NO MELANOMA

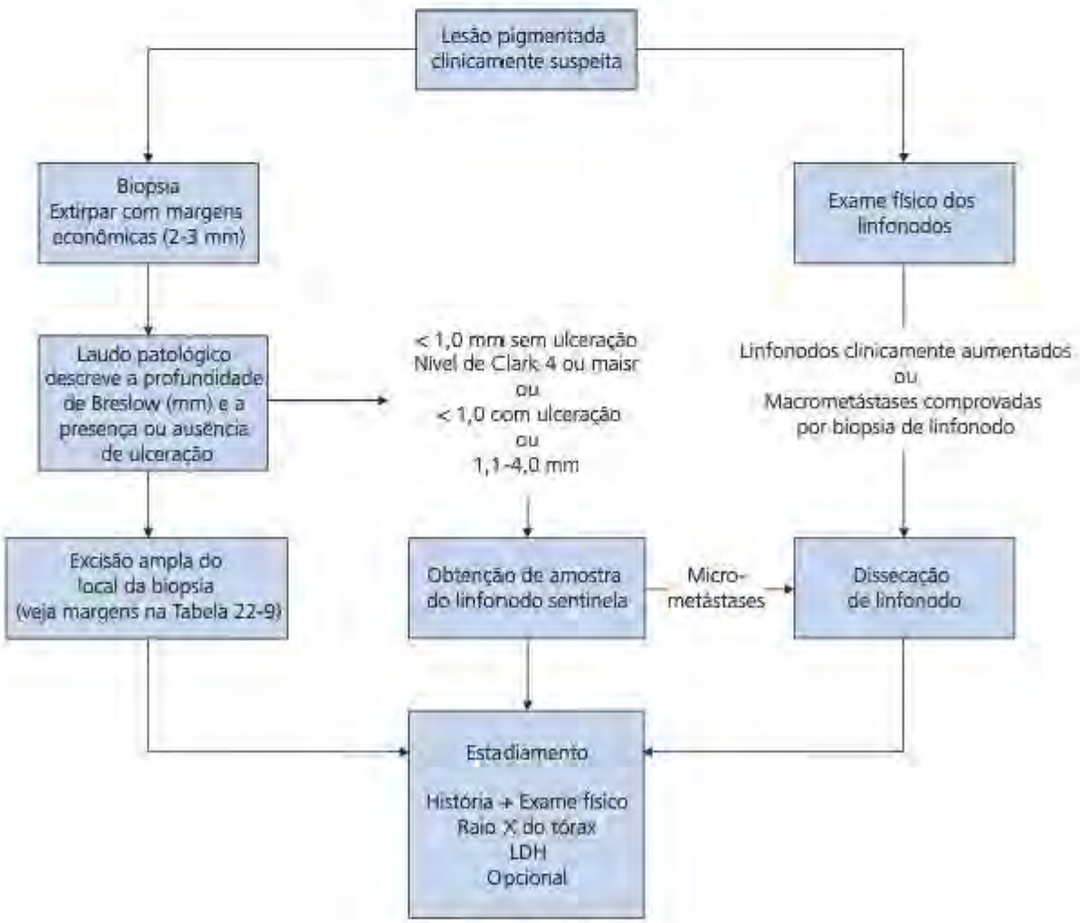


Figura 22-45

DERMATOSCOPIA

A dermatoscopia (microscopia epiluminescente, diascopia ampliada com óleo de imersão) é uma técnica usada para ver uma variedade de padrões e estruturas em lesões que não são discerníveis a olho nu (www.dermoscopy.org). Pode-se aplicar loção ou óleo mineral na superfície da lesão para tornar a epiderme mais transparente. O exame com um micrômetro ocular de 10×, um microscópio ocular (mantido de cabeça para baixo) ou um dermatoscópio (Fig. 22-46) (disponível em lojas de material cirúrgico) revela vários aspectos que são úteis na diferenciação entre lesões pigmentadas benignas e malignas. O DermLie® e o DermoGenius® são microscópios epiluminescentes portáteis sem uso de óleo altamente precisos. É possível ter uma visão clara e profunda das lesões pigmentadas em segundos com esses instrumentos. Muitas lesões podem ser examinadas em pouco tempo. A dermatoscopia proporciona critérios adicionais para o diagnóstico do melanoma.



Figura 22-46 Dermatoscópio.



Glóbulos agregados



Rede pigmentar



Estrias ramificadas

ANÁLISE DE PADRÕES SIMPLIFICADA

Etapa 1
Lesão cutânea pigmentada
Determine se a lesão é melanocítica ou não melanocítica

Glóbulos agregados
Rede pigmentar
Estrias ramificadas

Uma ou todas presentes

Lesão melanocítica

Etapa 2
Diferenciação entre lesões melanocíticas benignas e melanoma

Examine aspectos globais
Aparência global:
Cor
Ordem arquitetural
Simetria de padrão
Homogeneidade

Examine as estruturas locais
Conheça as características de lesões pigmentadas benignas e melanoma

Nenhuma presente

Não é uma lesão melanocítica

Áreas azul-acinzentadas homogêneas → Nevo azul

Bordas serrilhadas
Padrão de impressão digital
Aberturas em padrão de comedões
Cistos em padrão miliário
Fissuras → Lentigo solar ou Queratose seborreica

Lagos vermelhos ou arroxeados a pretos → Hemangioma ou Angioceratoma

Estruturas folheadas
Telangiectasias ramificadas
Áreas em raio de roda
Ninhos ovoides cinza-azulados → Carcinoma basocelular

Figura 22-47

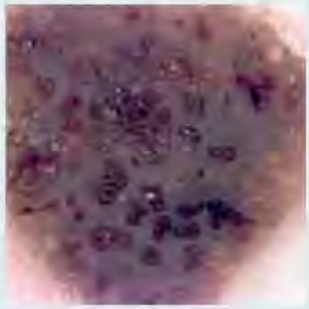
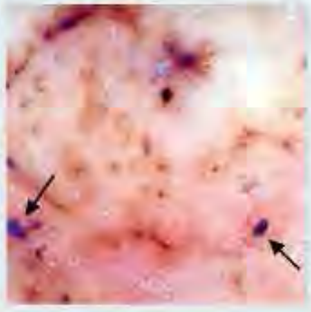
CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS DE LESÕES MELANOCÍTICAS BENIGNAS E MALIGNAS. Uma terminologia padronizada para padrões dermatoscópicos foi estabelecida em 1989. Uma série de métodos diagnósticos usando esses critérios foi elaborada. A análise de padrões baseia-se na avaliação de vários critérios individuais. Um método de Análise de Padrões simplificado é preciso e fácil de aprender e é considerado mais preciso do que outros métodos simplificados.

ANÁLISE DE PADRÕES SIMPLIFICADA

Existem duas etapas no processo de análise de padrões (Fig. 22-47). A primeira etapa é decidir se a lesão é melanocítica ou não melanocítica. Determine se glóbulos agregados, uma rede pigmentar ou estrias ramificadas estão presentes. Se presentes, a lesão é melanocítica (p. ex., nevo, melanoma). Se não, investigue estruturas características das lesões não melanocíticas. Aprenda características de aspectos globais de lesões pigmentadas (Fig. 22-48) e estruturas locais de lesões pigmentadas benignas e do melanoma para fazer um diagnóstico.

Consulte as Figuras 22-47 e 22-48, além das Tabelas 22-9 a 22-15, para ter uma visão abrangente da análise dermatoscópica.

Tabela 22-9 Análise de Padrões Simplificada — Lesões Não Melanocíticas

Queratose seborreica			
Múltiplos cistos em padrão de milius	Aberturas em padrão de comedões (cistos irregulares)	Fissuras/cristas (aparência cerebral)	Estruturas marrom-claras em padrão de impressão digital
			
Carcinoma basocelular			
Áreas "em folhas" e ninhos azuis (extensões bulbosas cinza-azuladas formando um padrão folheado) ou área pigmentada	Vasos ramificados — telangiectasia com ramificação "arboriforme" distinta	Áreas em raio de roda — projeções radiais, geralmente beges, convergindo em um eixo central	Grandes ninhos ovoides em um carcinoma basocelular pigmentado
			
Angioma			
Lacunas arroxeadas	Áreas rubro-negras homogêneas em um esporão preto		
			

Cortesia de www.Dermoscopy.org.

CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS DAS LESÕES PIGMENTADAS BENIGNAS. As características dermatoscópicas de nevos melanocíticos benignos estão descritas na Tabela 22-10 e um exemplo está demonstrado na Figura 22-48.

A REDE PIGMENTAR

A presença de uma rede pigmentar geralmente implica que a lesão é melanocítica. O padrão pode ser sutil ou estar presente apenas em uma pequena área. A rede de lesões comuns como lentigo e

Tabela 22-10 Características Dermatoscópicas de Lesões Pigmentadas Benignas

Lesão	História	Apresentação clínica	Dermatoscopia
Nevo melanocítico congênito	Presente ao nascimento ou pouco depois. Muda com o tempo, pode aumentar e desenvolver mais pelos e novos nódulos.	Marrom ou preto, liso ou de textura seixosa, castanho ou marrom, fundo salpicado, aumento de pelos terminais	Padrão globular ou homogêneo. Glóbulos de formas, tamanhos e números variáveis. Os glóbulos podem ter um padrão em pedra de calçamento. Não há rede pigmentar. Cistos tipo milius podem ser vistos.
Nevos melanocíticos (nevos juncionais, nevos compostos, nevos dérmicos)	Adquiridos no começo da infância. Aumentam em número e tamanho. Regridem depois da terceira década.	Surgem como máculas marrons e podem progredir para pápulas abauladas, cerebriformes ou pedunculadas	A maioria tem uma ou mais das seguintes características: glóbulos, pontos, estrias e áreas desestruturadas. As estruturas geralmente são regulares em forma e tamanho e têm uma distribuição uniforme.
Nevos juncionais	Tornam-se mais espessos durante a adolescência. Geralmente mudam a cor e desenvolvem pelos.	Maculares, marrom-claros a escuros, simétricos e de textura lisa; centro mais escuro que a periferia	Padrão reticular ("favo de mel") — distribuição uniforme e homogênea. A rede com frequência é mais proeminente no centro e esmaece gradualmente para as pontas. A rede no centro é com frequência obscurecida por pigmentação intensa. Pequenos pontos e glóbulos pretos podem estar presentes.
Nevos compostos	Tornam-se mais espessos na adolescência. Mudam de cor e às vezes desenvolvem pelos.	Ligeiramente elevados ou papilomatosos; cor uniforme de marrom-claro a marrom-escuro	O padrão reticular é menos proeminente. A pigmentação central é menos intensa. Glóbulos (distribuídos de maneira uniforme) podem estar presentes. Glóbulos grandes podem formar um padrão em pedra de calçamento.
Nevos dérmicos		Superfície lisa ou papilomatosa; elevados, abaulados, sésseis ou pedunculados ou nódulos marrom-claros	Sem rede ou pontos pretos. Pontos e linhas vermelhos correspondem a vasos sanguíneos dilatados. Alguns poucos glóbulos podem estar presentes. Os glóbulos podem ser angulados.
Nevos de Spitz	Vistos principalmente em crianças. Pápulas firmes, redondas, de 2-8 mm. A face é a localização mais comum.	Lisos, abaulados, telangiectasias variáveis e cor uniforme (geralmente rosados ou castanhos a marrom-claros)	1. Padrão estelar (50% dos casos) — centro desestruturado preto-azul-esbranquiçado cercado por uma rede espessa que termina abruptamente na periferia. Estrias pigmentadas irradiam-se da periferia. Padrão semelhante ao de uma explosão estelar. 2. Padrão globular (25% dos casos) — distribuição uniforme de glóbulos e pontos na lesão inteira ou glóbulos na periferia cercando um núcleo marrom a azul-acinzentado.
Nevos azuis		Pápulas abauladas, de cinza-ardósia difuso a azul	Pigmentação azul distribuída por toda a lesão. Nenhum glóbulo, ponto ou rede (porque o pigmento localiza-se na derme).
Halos nevos	Vários podem estar presentes. O nevo central pode desaparecer. Posteriormente, o halo pode desaparecer.	Zona de hipopigmentação ao redor de neoplasma melanocítico	O nevo central é marrom-claro e desestruturado. Pontos e glóbulos ocasionais.
Lentigo e efélides			Redes pigmentadas, geralmente com linhas reticulares.
Lentigo em padrão "mancha de tinta"			Tem uma rede escura (quase preta) irregular, com variação marcante na espessura das linhas.
Dermatofibromas			Geralmente têm um anel plano de rede levemente pigmentada ao redor de uma pápula hipopigmentada central.

Adaptado de Rao BK, Wang SQ, Murphy FP: *Derm Clin* 19:269, 2001.

IMAGENS DERMATOSCÓPICAS DOS NEVOS



Nevo congênito



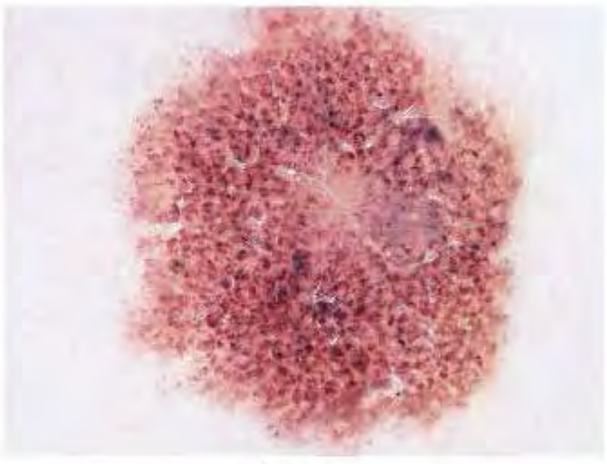
Nevo juncional



Nevo composto



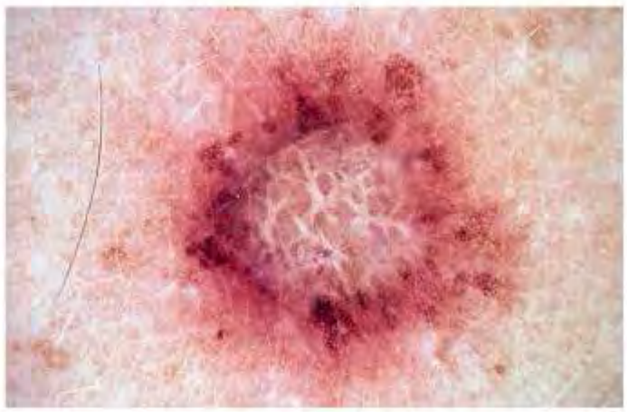
Nevo azul



Halo nevo



Lentigo



Dermatofibroma

Figura 22-48

Tabela 22-11 Critérios Diagnósticos para Análise de Padrões

Diagnóstico	Padrões globais	Aspectos locais específicos	Outros aspectos locais	Aspectos de confusão
Melanoma	Multicomponentes, reticular, globular, cristas paralelas, inespecíficos	Rede pigmentar atípica, pontos/glóbulos irregulares, estrias irregulares, véu azul-esbranquiçado, pigmentação irregular, estruturas de regressão, vasos irregulares pontilhados ou lineares	Áreas hipopigmentadas, vasos em grampo, glóbulos vermelhos	Padrão homogêneo ou estelar, rede pigmentar típica, pontos/glóbulos regulares, estrias regulares, cistos em padrão miliário
Nevo de Clark	Reticular, globular, homogêneo	Rede pigmentar típica, pontos/glóbulos regulares, pigmentação localizada ou difusa regular, áreas hipopigmentadas	Estrias regulares, estruturas de regressão	Padrão de multicomponentes, rede pigmentar atípica, pontos/glóbulos irregulares, estrias irregulares, pigmentação irregular, vasos pontilhados
Nevos de Unna e Miescher	Globular, com padrão em pedra de calçamento, reticular, homogêneo, inespecífico	Pontos/glóbulos regulares, estruturas papilares exofíticas, pseudorrede típica, vasos angulados	Aberturas em padrão de comedões, cistos em padrão de milius	Padrão de multicomponentes; pigmentação irregular
Nevos de Reed e Spitz	Padrão estelar, globular, multicomponentes	Estrias regulares, pigmentação difusa regular, véu azul-esbranquiçado, pontos/glóbulos regulares	Vasos potilhados, rede pigmentar típica	Padrão reticular; rede pigmentar atípica, pontos/glóbulos irregulares, estrias irregulares, pigmentação irregular
Nevo recidivante	Multicomponentes, homogêneo, inespecífico	Pigmentação irregular, estrias irregulares, áreas brancas	Rede pigmentar atípica, glóbulos/pontos irregulares	Todos os aspectos locais mencionados nessa fileira são encontrados comumente no melanoma
Nevo azul	Homogêneo	Pigmentação difusa regular	Áreas hipopigmentadas	Pigmentação difusa irregular, vasos ramificados
Nevo congênito	Multicomponentes, pavimentado, globular, reticular	Pontos/glóbulos regulares, rede pigmentar típica, hipopigmentação multifocal localizada, pigmentação regular	Cistos tipo milium, aberturas em padrão de comedões, estruturas papilares exofíticas	Pigmentação irregular localizada, estruturas de regressão
Nevo combinado	Multicomponentes, homogêneo, globular, reticular	Rede pigmentar regular, pontos/glóbulos regulares, pigmentação regular localizada	Áreas hipopigmentadas, estruturas papilares exofíticas	Rede pigmentar atípica, pigmentação irregular localizada ou difusa
Lentigo	Reticular	Rede pigmentar típica ou pseudorrede, pigmentação difusa regular	Cistos tipo milium, pontos/glóbulos regulares	Rede pigmentar atípica, pigmentação irregular
Melanose labial e genital	Inespecífico, paralelo	Pigmentação difusa regular, rede pigmentar típica	Estrias regulares	Rede pigmentar atípica, pigmentação irregular
Carcinoma basocelular	Inespecífico, multicomponentes, irregular	Áreas em folhas, pontos/glóbulos azul-acinzentados, vasos ramificados	Cistos em padrão miliário, vasos em formato de grampo para cabelos	Pigmentação cinza-azulada irregular
Queratose seborreica	Inespecífico, globular, reticular, homogêneo	Cistos em padrão miliário, aberturas em padrão de comedões, estruturas papilares exofíticas, pigmentação difusa regular, vasos em formato de grampo para cabelos	Rede pigmentar típica, áreas hipopigmentadas, vasos pontilhados, giros e sulcos, massas projetadas branco-amareladas	Padrão de multicomponentes; pigmentação irregular, estruturas de regressão, pontos/glóbulos irregulares
Lesões vasculares	Lacunares, globulares, homogêneas	Lacunas vermelhas, pigmentação rubro-negra a azulada desestruturada localizada ou difusa	Padrão paralelo, pontos/glóbulos regulares, áreas queratóticas branco-amareladas	Padrão de multicomponentes; pontos/glóbulos irregulares, véu esbranquiçado
Dermatofibroma	Reticular, inespecífico, multicomponentes	Rede pigmentar anular, placa branca central	Pigmentação localizada ou formação de crosta, pontos/glóbulos regulares, eritema	Áreas brancas irregulares

Adaptado de: www.dermoscopy.org and *Derm Clin* 19:269, 2001.

Tabela 22-12 Padrões Vistos com Dermatoscopia

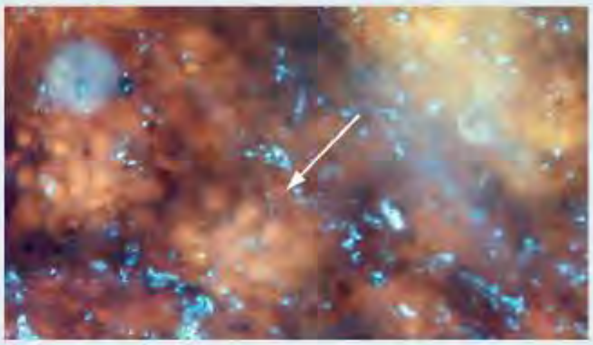
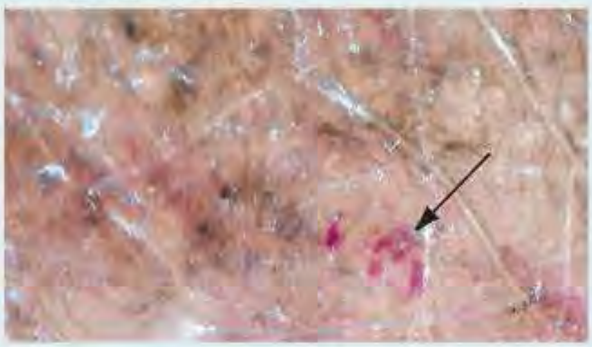
Padrão	Significância diagnóstica	Histologia
Padrão reticulado ou "rede" pigmentar marrom	Rede de linhas marrons sobre um fundo castanho	Pigmento nas células basais epiteliais; é regular ou irregular, estreito ou amplo
Pigmentação difusa ou borrões	Forma irregular, áreas marrom-escuras ou pretas de pigmentação de tamanhos diversos; algumas parecem "manchas de tinta"	Áreas onde existe melanina em todos os níveis da epiderme e/ou derme superior
Glóbulos marrons	Estruturas pigmentadas circulares a ovais	Ninhos de melanócitos ou melanófagos na junção dermoepidérmica ou na derme superior
Pontos escuros	Bem-delimitados e redondos; tamanhos variáveis, mas geralmente bem pequenos	Acúmulo focal de melanina no estrato córneo
Áreas despigmentadas ou hipopigmentadas	Zonas de pigmentação relativamente mais clara	Áreas focais da epiderme que contêm menos melanina ou uma epiderme relativamente afinada onde telangiectasias são muitas vezes nítidas
Áreas brancas	Essas áreas não contêm pigmento; áreas de "regressão" em melanomas	Zonas sem melanina na epiderme e na derme; áreas de fibroplasia e telangiectasias
Áreas cinza-azuladas	Irregulares, confluentes, pigmentação difusa cinza-azulada a azul-esbranquiçado	Fibrose e melanófagos ou melanócitos de localização na derme reticular média; a melanina na derme mais profunda causa a tonalidade azul
Pseudópodes de tendência radial	Faixas lineares marrons a pretas irradiam-se da borda de uma lesão pigmentada para a pele ao redor; também vistos em áreas centrais de melanomas levemente pigmentados; os pseudópodes são extensões curvadas	Ninhos arranjados em raios; ninhos juncionais pigmentados confluentes na periferia
Cistos tipo milium (pseudocistos)	Estruturas redondas brancas ou pretas inseridas em uma queratose seborreica ou em um nevo dérmico papilomatoso	Glóbulos projetados intraepidérmicos sob a superfície
Aberturas em padrão de comedões	Estruturas brancas ou pretas projetando-se da superfície de uma queratose seborreica ou de um nevo dérmico papilomatoso	Glóbulos projetados intraepidérmicos atingindo a superfície; tampões de queratina em óstios acessórios
Telangiectasia	Pequenas faixas capilares vermelhas	Vasos dilatados na derme papilar
Áreas vermelho-azuladas	Glóbulos redondos vermelhos	Espaços vasculares dilatados na derme papilar em hemangiomas ou angioqueratomas
Áreas em folhas	Partículas de pigmento em uma pápula branca perolada	Apinhamentos pigmentados em um carcinoma basocelular
Placa branca central cicatricial + rede pigmentar delicada na periferia	Dermatofibroma	Hiperplasia epidérmica e pigmento na camada basal

Adaptado de Bahmer F et al: *J Am Acad Dermatol* 23:1159, 1990.

nevos juncionais diminui e afina gradualmente na periferia. O padrão típico em "favo de mel" da rede pigmentar no tronco e nas extremidades proximais resulta da pigmentação ao longo das cristas epiteliais. Os padrões pseudorreticulados na face, nas palmas e nas plantas resultam do pigmento juncional delineando folículos pilosos, glândulas sebáceas e dutos écrinos. O pigmento nas palmas e nas plantas delineia marcações cutâneas lineares ao longo ou através dos sulcos cutâneos, resultando em padrão paralelo, entrelaçado ou fibrilar. Melanomas em crescimento distorcem a anatomia cutânea normal e causam variação nos padrões de pigmentação e nas estruturas. As redes nos melanomas são variáveis. Melanomas finos e melanomas *in situ* podem exibir apenas mudanças de pigmentação muito sutis. O espessamento e o escurecimento das linhas da rede pigmentar podem ser vistos perto da periferia em lesões em estágio mais inicial. À medida que a espessura de Breslow aumenta, a rede pigmentar tende a se tornar mais variável em termos de espessura e densidade da cor. As linhas tornam-se finas e escuras. Elas também se tornam mais escuras perto da periferia. Essas alterações resultam de cristas epiteliais pigmentadas amplas e rasas. Pseudópodes e uma tendência radial ocorrem na margem de uma região de rede espessa e escurecida na periferia.

Muitas lesões não exibirão as características dermatoscópicas clássicas de melanoma. Esse grupo mal definido de possíveis melanomas iniciais incluirá muitos nevos atípicos. O julgamento clínico usando todas as informações disponíveis deve ser usado para se decidir por extirpar ou observar a lesão. O número total de lesões, história de melanoma, história familiar, local anatômico e morbidade cirúrgica como cicatrização são fatores a serem considerados antes de se tomar uma decisão final de administração.

Tabela 22-13 Critérios Dermatoscópicos Específicos do Melanoma para Análise de Padrões

	Definição	Correlatos histopatológicos
Rede pigmentar atípica 	Rede preta, marrom ou cinza com malhas irregulares e linhas espessas	Cristas epiteliais irregulares e alargadas
Véu azul-esbranquiçado 	Pigmentação difusa azul-acinzentada a azul-esbranquiçada, confluente, irregular	Epiderme acantótica com hipergranulose focal sobre camadas de melanócitos altamente pigmentados na derme
Padrão vascular atípico 	Vasos pontilhados lineares/irregulares nitidamente combinados com estruturas de regressão	Neovascularização
Estrias irregulares 	Estruturas lineares irregulares, mais ou menos confluentes, não nitidamente combinadas com linhas de rede pigmentar	Ninhos juncionais confluentes de melanócitos

Adaptado de Argenziano G et al: *Arch Dermatol* 134:1563, 1998; Consensus Net Meeting on Dermoscopy (CNMD), 2000 (sob a consultoria da European Society of Dermato-Oncology). *PMID: 9875194*

Tabela 22-13 Critérios Dermatoscópicos Específicos do Melanoma para Análise de Padrões — cont.

	Definição	Correlatos histopatológicos
Pigmentação irregular 	Áreas pigmentadas pretas, marrons e/ou cinzentas com formatos e distribuição irregulares	Melanócitos e melanina atípicos por toda a epiderme e/ou derme superior
Pontos/glóbulos irregulares 	Estruturas redondas a ovais pretas/marrons e/ou cinzentas de tamanhos variados distribuídas irregularmente na lesão	Agregados de pigmento no estrato córneo, epiderme, junção dermoepidérmica ou derme papilar
Estruturas de regressão 	Áreas brancas (áreas cicatriciais brancas) e áreas azuis (pontos cinza-azulados) podem estar associadas, formando, assim, áreas "azul-esbranquiçadas" praticamente indistintas do véu azul-esbranquiçado	Derme papilar espessada com fibrose e/ou quantidades variáveis de melanófagos.
Áreas desestruturadas marrom-claras 	Áreas desestruturadas dispostas perifericamente de cor marrom-clara a castanho-amarelada de tamanho e forma variável, que são maiores do que 10% de uma lesão. As áreas desestruturadas tendem a terminar abruptamente na borda da lesão. Essas áreas são encontradas na periferia de melanomas finos.	Achatamento das cristas epiteliais e dispersão marcante de melanócitos atípicos nas camadas epidérmicas superiores na ausência de mudanças dérmicas significativas

CLASSIFICAÇÃO DERMATOSCÓPICA DE NEVOS ATÍPICOS

ASPECTOS ESTRUTURAIS E DISTRIBUIÇÃO DA PIGMENTAÇÃO. A classificação dermatoscópica a seguir permite a caracterização dos diferentes tipos dermatoscópicos de nevos atípicos. O conhecimento desses tipos dermatoscópicos deverá reduzir as cirurgias desnecessárias para lesões melanocíticas benignas (Figs. 22-49 e 22-50).

Nevos atípicos são classificados de acordo com aspectos estruturais, ou seja, padrões reticular, globular ou homogêneo, ou combinações desses tipos. Os nevos também são caracterizados pela distribuição da pigmentação (Tabelas 22-13 e 22-15).

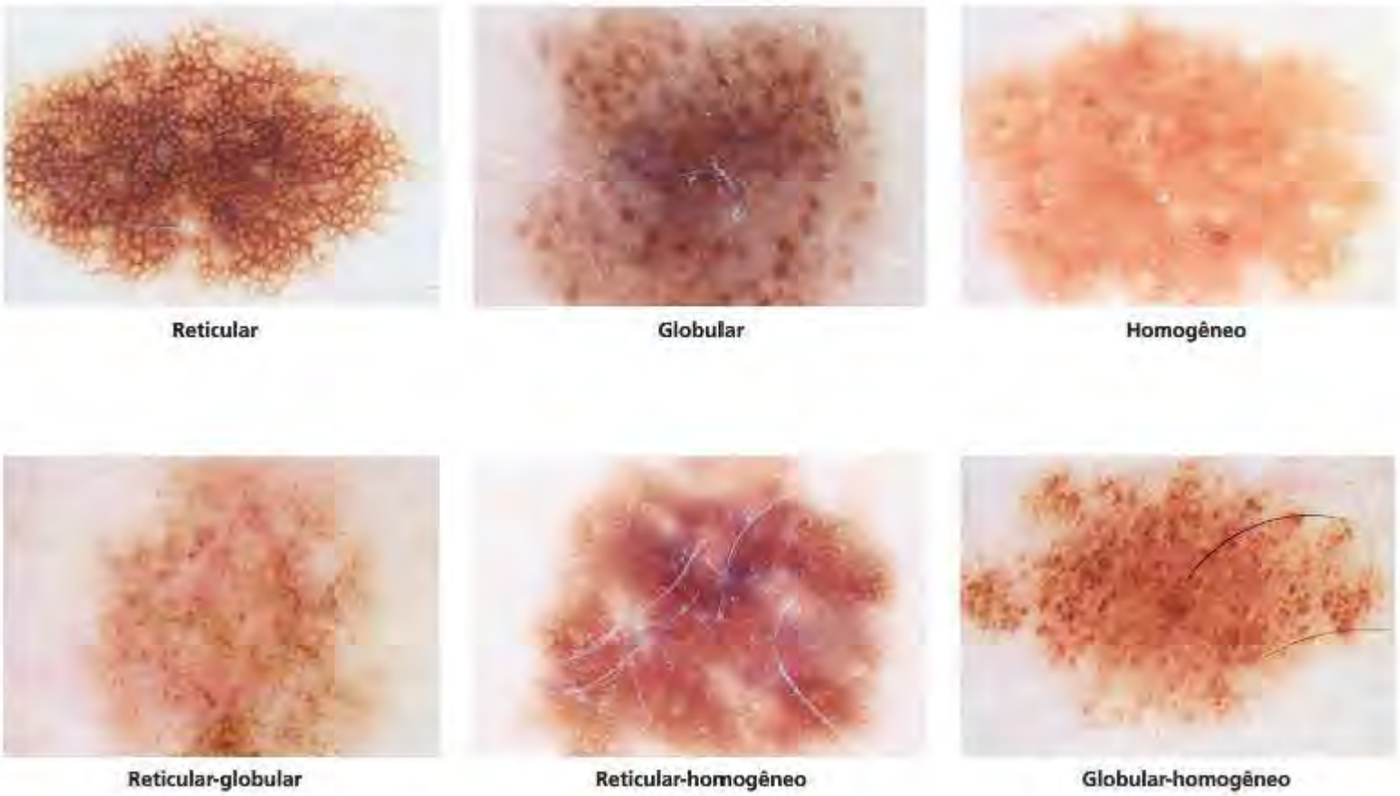
CLASSIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS COMPONENTES ESTRUTURAIS

Os nevos são primeiramente classificados de acordo com aspectos estruturais: rede pigmentar reticular, glóbulos pigmentados e pigmentação homogênea (Tabela 22-14). Quando se observa uma clara predominância de um desses componentes estruturais, o nevo é classificado como reticular, globular ou homogêneo.

Tabela 22-14 Tipos Dermatoscópicos de Nevos Melanocíticos Atípicos — Aspectos Estruturais

Tipo	Definição e aspectos predominantes
Claro predomínio de um componente estrutural	
Reticular	Rede pigmentar
Globular	Numerosos glóbulos ou pontos
Homogêneo	Pigmentação marrom homogênea
Presença dominante de dois componentes estruturais	
Reticular-globular	> 3 malhas de rede pigmentar com > 3 glóbulos de pontos
Reticular-homogêneo	> 3 malhas de rede pigmentar com pigmentação marrom homogênea em pelo menos um quarto da lesão
Globular-homogêneo	> 3 glóbulos ou pontos com pigmentação marrom homogênea em pelo menos um quarto da lesão
Não classificado	Nenhum padrão específico

TIPOS DERMATOSCÓPICOS DE NEVOS MELANOCÍTICOS ATÍPICOS



Reticular | **Globular** | **Homogêneo**

Reticular-globular | **Reticular-homogêneo** | **Globular-homogêneo**

Figura 22-49

CLASSIFICAÇÃO POR COMBINAÇÕES DE COMPONENTES ESTRUTURAIS

No caso da presença dominante de dois componentes estruturais, o nevo é classificado como reticular-globular, reticular-homogêneo ou globular-homogêneo (Tabela 22-14). Nenhum único nevo exibe todos os três componentes estruturais. O mais comum é o tipo reticular, seguido pelos tipos reticular-homogêneo e globular-homogêneo.

CLASSIFICAÇÃO POR DISTRIBUIÇÃO DA PIGMENTAÇÃO

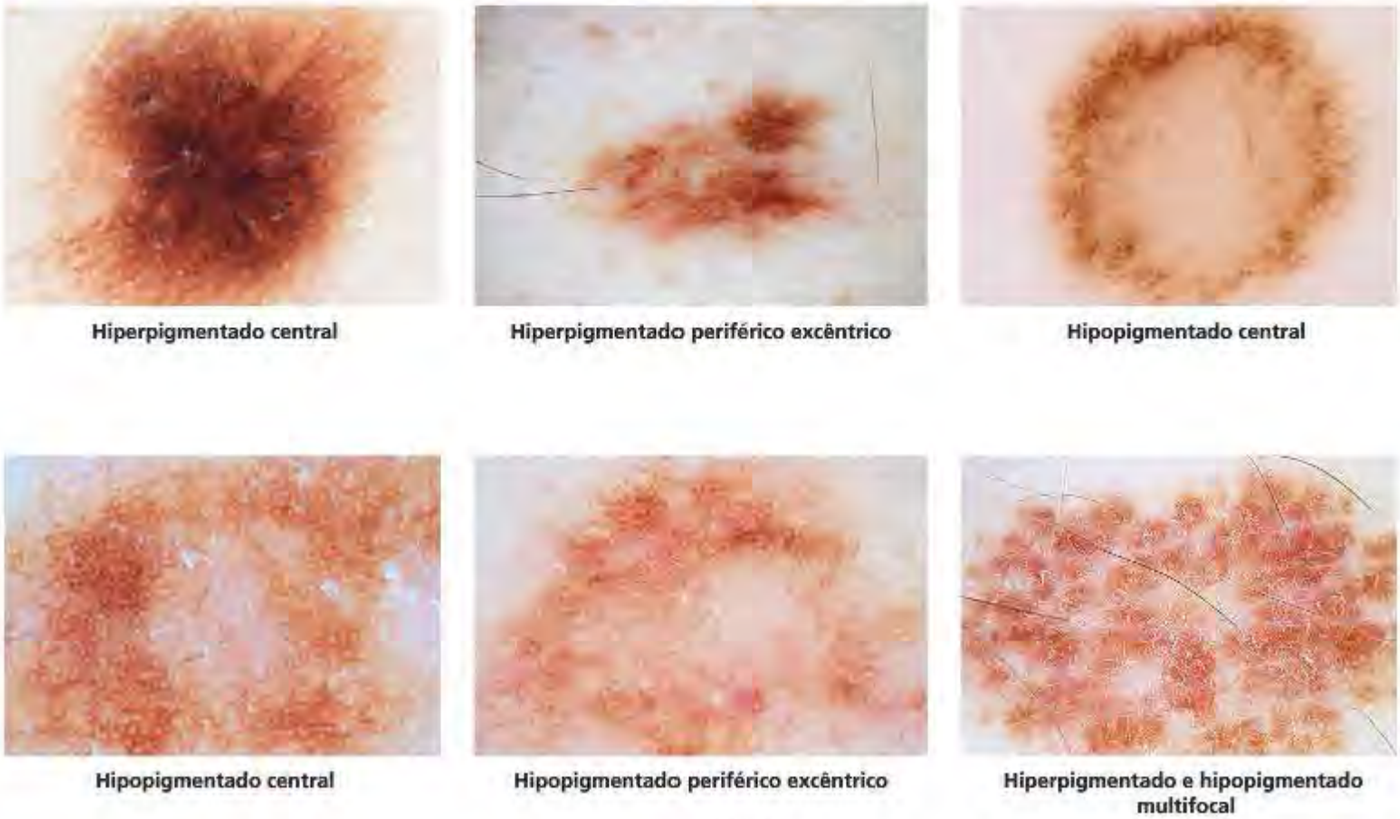
A distribuição da pigmentação é então classificada como hiperpigmentada ou hipopigmentada central, hiperpigmentada ou hipopigmentada periférica excêntrica e hiperpigmentada ou hipopigmentada multifocal (Tabela 22-15). Nos casos em que hiperpigmentação e hipopigmentação estão presentes, a classificação baseia-se na distribuição predominante da cor.

Tabela 22-15 Tipos Dermatoscópicos de Nevos Melanocíticos Atípicos — Distribuição da Pigmentação

Pigmentação	Definição
Hiperpigmentado central	Área hiperpigmentada (significativamente mais escura que a lesão inteira) cercada por partes mais claras da lesão
Hiperpigmentado periférico excêntrico	Área hiperpigmentada (significativamente mais escura que a lesão inteira) atingindo uma parte da borda da lesão
Hipopigmentado central	Área hipopigmentada (significativamente mais clara que a lesão inteira) cercada por partes mais escuras da lesão
Hipopigmentado periférico excêntrico	Área hipopigmentada (significativamente mais clara que a lesão inteira) atingindo uma parte da borda da lesão
Hiperpigmentado ou hipopigmentado multifocal	Distribuição irregular de áreas hiperpigmentadas e hipopigmentadas

Adaptado de Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH et al: *Arch Dermatol* 137:1575, 2001. *PMID: 11735707*

TIPOS DERMATOSCÓPICOS DE NEVOS MELANOCÍTICOS ATÍPICOS



Hiperpigmentado central | **Hiperpigmentado periférico excêntrico** | **Hipopigmentado central**

Hipopigmentado central | **Hipopigmentado periférico excêntrico** | **Hiperpigmentado e hipopigmentado multifocal**

Figura 22-50

INTERPRETAÇÃO E MANEJO

A maioria dos indivíduos tem apenas um tipo de nevo predominante. Uma lesão que não pertence ao tipo predominante de nevo em um determinado paciente deve ser considerada uma lesão atípica e, assim, merecer atenção especial.

Nevos atípicos com o padrão reticular e pigmentação desigual são especialmente vulneráveis ao sobrediagnóstico de melanoma. A distribuição heterogênea mais comum da pigmentação é a hiper ou a hipopigmentação multifocal, seguida pela hiper e pela hipopigmentação central. A hiperpigmentação periférica excêntrica é com frequência encontrada no melanoma maligno. Nevos atípicos com hiperpigmentação periférica excêntrica devem ser considerados como os simuladores mais relevantes de melanoma dentro do espectro morfológico dos nevos atípicos. Portanto, esse tipo de nevo deve ser removido ou monitorado usando-se um dermatoscópio digital a intervalos de 3 meses. Quando a hiperpigmentação periférica excêntrica aumentar, é preciso remover a lesão.

LIMITAÇÕES DA DERMATOSCOPIA

A dermatoscopia pode aumentar a capacidade do médico de diagnosticar o melanoma. É preciso que o profissional tenha conhecimento e experiência. Até mesmo profissionais experientes podem obter uma sensação falsa de certeza em 20% ou mais dos casos de melanoma que carecem dos aspectos dermatoscópicos clássicos de melanoma. O aspecto dermatoscópico mais comum em melanomas finos (espessura de Breslow < 0,75 mm) é uma rede pigmentar irregular. Nevos atípicos muitas vezes exibem hiperpigmentação e cristas epiteliais comunicantes que lhes concedem uma aparência semelhante por dermatoscopia. Não há critérios dermatoscópicos para variantes de melanoma como melanomas amelanóticos, melanomas desmoplásicos, lentigo maligno melanoma ou melanomas nevoides. O relato do paciente sobre a mudança em uma lesão é um importante fator de risco para melanoma. Aproximadamente 10% dos melanomas não exibem achados dermatoscópicos característicos. A decisão de fazer a biopsia de uma lesão com suspeita clínica (moderada a alta) de ser melanoma antes da observação dermatoscópica não deve ser mudada pela ausência de critérios dermatoscópicos para melanoma.

Capítulo 23

Tumores Vasculares e Malformações

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Lesões vasculares congênitas**
  - Hemangiomas da infância
  - Malformações
- **Lesões vasculares adquiridas**
  - Angioma cereja
  - Angioqueratomas
  - Lago venoso
  - Linfangioma circunscrito
  - Granuloma piogênico (hemangioma capilar lobular)
  - Sarcoma de Kaposi
- **Telangiectasias**
  - Angioma em aranha
  - Telangiectasia hemorrágica hereditária
  - Esclerodema
  - Síndrome da telangiectasia nevoide unilateral
  - Telangiectasia essencial generalizada

LESÕES VASCULARES CONGÊNITAS

Diferentes lesões vasculares congênitas ocorrem na pele. A maioria representa malformações de desenvolvimento e não parecem ser geneticamente determinadas. As estruturas vasculares podem estar anormais em tamanho, anormais em número, ou ambos. Essas lesões variadas têm sido referidas por muitos termos que já foram abandonados em favor de uma classificação simples, que consiste em dois grupos e que é baseada na história e no exame físico. As duas principais categorias são os hemangiomas e as malformações vasculares (Tabela 23-1 e Quadro 23-1).

Os hemangiomas são tumores vasculares compostos de células endoteliais vasculares hiperplásicas que têm a capacidade de proliferação excessiva, mas normalmente sofrem regressão eventual e involução. As malformações vasculares são hamartomas de

Tabela 23-1 Lesões Vasculares Congênitas

	Hemangiomas da infância	Malformações
Ocorrência	40% presente ao nascimento A maioria ocorre no primeiro ano de vida	99% presente ao nascimento
Localização	Comum na face, qualquer área	Comum nos membros, qualquer área
Aparência	Bem delineada Vermelha (superficial) Azul (profunda)	Fracamente circunscrita
Curso	Rápido crescimento neonatal Lenta involução	Nenhuma mudança no tamanho Cresce em proporção com a criança Nenhuma involução Pode oscilar em tamanho com rápido crescimento na puberdade
Tipo de vaso	Predominantemente arterial	Predominantemente venoso, mas qualquer combinação de componentes capilar, venoso, arterial e linfático pode ocorrer
Histologia	Fase proliferativa: hiperplasia endotelial, número aumentado de mastócitos Fase involucional: fibrose, infiltração de gordura, celularidade reduzida, contagem normal de mastócito	Duplicação normal da célula endotelial Contagem normal de mastócitos Endotélio achatado

Quadro 23-1 **Lesões Vasculares Congênitas**
Hemangiomas da infância
• Superficial (morango)
• Profundo (cavernoso)
• Misto (envolve a derme e subcútis)
Malformações
• Mancha salmão
• Nevo flâmeo
Síndromes
• Síndrome de Sturge-Weber
• Síndrome de Cobb
• Síndrome de Klippel-Trénaunay
• Síndrome de Maffucci
Outras malformações arteriovenosas

células endoteliais maduras. As malformações vasculares resultam de anormalidades estruturais de células endoteliais maduras que normalmente estão presentes ao nascimento e não sofrem hiperplasia com rápida proliferação. Elas têm um padrão normal de crescimento e aumentam proporcionalmente à medida que a criança cresce. Eles não se resolvem espontaneamente. A distinção entre uma mancha vinho do Porto e um hemangioma da infância pode ser difícil durante as primeiras poucas semanas de vida.

Hemangiomas da infância

Os hemangiomas da infância são neoplasias benignas que resultam da rápida proliferação de células endoteliais. Após uma fase inicial proliferativa, muitas passam por completa regressão com fibrose. A cor depende de sua localização. Os hemangiomas que envolvem a derme papilar (hemangiomas superficiais em morango) são vermelhos; aqueles na derme reticular e na gordura subcutânea são azuis ou incolores (hemangiomas cavernosos, profundos) (Fig. 23-1). Todos têm os mesmos componentes vasculares e histopatologia. Os hemangiomas precoces são altamente celulares, e vários mastócitos estão presentes no estroma. Os lumens são mais óbvios e maiores à medida que as lesões amadurecem. Os espaços vasculares podem ter características de capilares, vênulas e arteríolas. A fibrose intersticial progressiva ocorre durante a regressão. Púrpura trombocitopênica e a coagulopatia crônica de consumo que complicam os grandes hemangiomas são chamados de síndrome de Kasabach-Merritt.



Figura 23-1 Hemangioma da infância. A lesão nodular é superficial, profunda ou mista. Esta lesão tem um componente peduncular superficial e profundo.

HEMANGIOMAS SUPERFICIAIS

Os hemangiomas superficiais (morango) podem estar presentes ao nascimento, mas com mais frequência surgem dentre das primeiras duas semanas de vida em 1% a 3% das crianças; a razão mulher-homem é de 3:1. Muitas crianças têm somente um, mas 15% a 20% têm vários. A maioria é pequeno, marcas inofensivas de nascimento que proliferam por 8 a 18 meses, então regridem lentamente ao longo dos 5 a 8 anos seguintes e deixam uma pele normal ou levemente manchada. Eles consistem em uma coleção de vasos dilatados na derme rodeados por massas de células endoteliais em proliferação. Essas células são responsáveis pela característica única de crescimento. As lesões começam como massas nodulares ou como máculas telangiectáticas, achatadas, mal definidas e que são confundidas com hematomas. Os hemangio-



Figura 23-2 Hemangioma da infância. Uma lesão segmentar com características do tipo plaquetas e uma distribuição do tipo dermatomal. Esse tipo frequentemente envolve uma área anatômica mais ampla do que as lesões arredondadas e localizadas.



Figura 23-3 Hemangioma em morango. Uma massa de crescimento rápido que invade a órbita.



Figura 23-4 Hemangioma da infância. A regressão de uma grande lesão profunda resultou em uma área flácida e enrugada.

mas superficiais crescem rapidamente por semanas ou meses e formam massas nodulares, protuberantes, compressivas de poucos milímetros a vários centímetros. Em raros casos as lesões podem cobrir quase todo o membro. Elas são vermelho brilhante, com bordas bem definidas (Fig. 23-2). As estruturas vitais podem ser comprimidas e as áreas em rápido crescimento (Fig. 23-3) podem ulcerar. As lesões maiores (> 6 cm) ulceram mais frequentemente.

Os hemangiomas podem bloquear a visão, interferir na alimentação ou respiração ou obstruir o canal auditivo externo. Sangramentos recorrentes podem complicar a ulceração. A maioria tem um curso benigno. A fase inativa que dura vários meses é seguida de fibrose e involução. Cerca de 30% das lesões se resolvem pelo terceiro ano de vida, 50% pelo quinto e 70% pelo sétimo. A massa encolhe e reduz a cor durante o processo de cicatrização. A involução se inicia na maioria dos casos em torno dos 3 anos de idade; aqueles presentes após os 7 a 9 anos de idade raramente sofrem nova regressão. A regressão é caracterizada por pele de aparência normal (aproximadamente 70% dos casos) ou por atrofia, cicatrizes, telangiectasia, mudanças na pigmentação e deformidade (Fig. 23-4).

Localização e risco. Os hemangiomas da infância de certas localizações podem estar associados a outras anomalias ou ter um risco de desenvolvimento de complicações. A maioria das complicações surge durante a fase proliferativa de crescimento (Tabela 23-2).

CONTROLE

Não intervenção. As lesões relativamente pequenas e indolentes devem permanecer intatas se elas estiverem regredindo espontaneamente. Na maioria dos casos, o resultado é muito satisfatório. Os pacientes devem ser regularmente vistos para tranquilizar os pais e para monitorar o crescimento (mensurações, fotografias). Pequenas áreas de sangramento e ulceração são tratadas com compressas úmidas e frias. As lesões com prejuízo funcional, ulceração profunda ou infecção, necessitam de tratamento. As lesões faciais necessitam de tratamento. As lesões faciais que possuem um problema cosmético também são consideradas para o tratamento. Ultrassom, radiografia ou imagem por ressonância magnética são realizados em crianças com múltiplos hemangiomas cutâneos para descartar envolvimento visceral.

Tratando rapidamente úlceras e lesões em proliferação. Ulceração é a complicação mais frequente. Ela normalmente ocorre durante a fase de proliferação. É mais comum em área de trauma. As ulcerações são doloridas, podem se tornar infectadas e se curam com uma cicatriz. A ulceração é controlada com o cuidado local da ferida, antibióticos tópicos ou sistêmicos e corticosteroides intralesionais, *laser* de pigmento pulsado com lâmpada de *flash*, interferon alfa-2a e medicação para dor.

Cuidado com o local da ferida. Compressas (soro fisiológico, solução de Burrow) reduzem e absorvem o exsudato e os resíduos. Gel de metronidazol ou pomada de mupirocina tratam as infecções.

Uma gaze impregnada com gel de petrolato (Vaselina®) e cremes são usados para ulceração em torno do ânus e genitália feminina. Roupas apertadas (p. ex., roupa de poliuretano) agem como uma barreira, controlam a dor e estimulam a cicatrização.

Tabela 23-2 Hemangiomas com Riscos Especiais

Localização	Complicação e risco
Periorbital	Hemangiomas de rápido crescimento próximo às órbitas podem causar erros de refração, astigmatismo, estrabismo, ptose e ambliopia por estímulo de privação se não tratados. As deficiências visuais permanentes podem resultar de compromisso ocular tão rápido quanto duas semanas.
Pélvico e perineal	Anomalias urogenital e anorretal, como hipospadias, ânus anterior ou vestibular, ânus perfurado e atrofia ou ausência de lábia minora. Os hemangiomas perineais são propensos à ulceração e infecção como resultado de trauma por fricção ou químico.
Lombossacral	Anomalias espinhais subjacentes — disrafismo espinal oculto, medula espinal presa e lipomeningomielocele. Ultrassom ou ressonância magnética para crianças com hemangioma sobrejacente à linha média da região lombossacral.
Facial	Cabeça e pescoço — localização mais comum para hemangiomas da infância, responsável por 60% dos casos.
Lábio, orofaringe, ponta nasal, orelhas	Pode involuir incompletamente e pode necessitar de intervenção cirúrgica para minimizar a cicatriz residual e deformidade.
Pré-auricular	Pode estar associada a hemangiomas que envolvem a glândula parótida, mas normalmente não compromete o nervo facial.
Facial difuso	Tende a se localizar em distribuições segmentais dentro da área frontonasal, maxilar ou facial mandibular. Mais provável de ulcerar. Incidência aumentada de hemangiomas viscerais, envolvendo mais comumente o fígado, trato gastrointestinal e cérebro.
Síndrome PHACE	Grandes hemangiomas segmentais faciais associados à hemangiomatose visceral com critério para a síndrome PHACE (anormalidade na fossa posterior, hemangioma, anomalia arterial, defeitos cardíacos, coarctação da aorta, anormalidade em olho/ocular, defeito no esterno).
Distribuição da barba (pré-auricular, queixo, lábio inferior, pescoço anterior)	Associada a hemangiomas laríngeos ou subglóticos que podem rapidamente comprometer as vias aéreas durante a fase de crescimento proliferativo.
Laríngea e subglótica	Pode causar estridor, tosse persistente, rouquidão, desconforto respiratório ou cianose; muitas crianças irão se apresentar com sintomas respiratórios entre 6 e 12 semanas de vida. Radiografias, *scan* de RMN ou visualização laringoscópica definem a extensão.

Adaptado de *Clin Pediatr (Phila)* 44(9):747-766, 2005. PMID: 16327961

Infecção. Antibióticos sistêmicos (cefalosporinas de primeira geração) são usados com frequência.

Corticosteroides. Lesões com crescimento rápido ou aquelas que têm potencial para interferir em estruturas vitais, como os olhos, canal auditivo e vias aéreas, ou aquelas que ameaçam produzir uma desfiguração permanente devem ser tratadas inicialmente com prednisona administrada em duas doses ao dia. A fase proliferativa é inibida e o hemangioma encolhe. O tratamento deve ser mantido até que o crescimento cesse ou o hemangioma diminua de tamanho. A maioria das lesões estabiliza e regride acentuadamente em 2 a 4 semanas. A prednisona pode então ser administrada em uma dose única pela manhã em esquema de dias alternados por poucas semanas e então descontinuada. O ritmo de redução depende de vários fatores (a idade da criança, a indicação para o tratamento, quaisquer efeitos tóxicos e qualquer crescimento rebote). A administração oral de prednisona ou prednisolona (2 a 3 mg/kg/dia) administradas por uma média de 1,8 mês antes do início do desmame gradual tem uma resposta de 84% na estabilização ou redução dos hemangiomas cutâneos.

Uma vez que cerca de 40% dos pacientes relataram recidiva com a redução, cursos breves de 2 a 3 semanas de duração provavelmente são inadequados. Ocasionalmente, doses mais altas e tratamento mais longo podem ser necessários. Um segundo curso de tratamento é feito para recorrências. As lesões que não regridem ao final da infância podem ser avaliadas para uma excisão cirúrgica.

Esteroides intralesionais. Os esteroides intralesionais (triamcinolona 10 a 20 mg/mL, com uma dose máxima de 3 a 5 mg/kg por procedimento) são utilizados para lesões em rápida expansão e ulceradas. Injeções múltiplas dentro do tumor são utilizadas e o procedimento pode ser repetido poucas vezes em intervalos de quatro a oito semanas. Os hemangiomas periorbitais foram associados a complicações oftálmicas em 40% a 80% dos casos. Estrabismo e ambliopia são os mais comuns. Os esteroides intralesionais são frequentemente usados pelos oftalmologistas para tratar as lesões que não respondem aos esteroides orais (Quadro 23-2). Na maioria dos casos, a resposta clínica é vista no prazo de 1 a 3 dias. A primeira mudança é um clareamento do padrão vascular, seguida por uma rápida regressão no tamanho da massa. A involução é mais rápida na primeira ou segunda semana após o tratamento. A oclusão retiniana é um risco potencial. A cirurgia é usada para lesões que não respondem aos corticosteroides.

Quadro 23-2 **Guia para o Uso de Esteroides Intralesionais nos Hemangiomas Periorbitais**

Avaliação

História e exame físico
Tomografia computadorizada
Evitar imunização com vacinas com vírus vivos
Anestésicos gerais, curta ação, leves

Agente farmacológico

Triamcinolona 10 a 20 mg/mL, com uma injeção máxima de 3 a 5 mg/kg por procedimento

Procedimento

Abordagem anterior às pálpebras é preferida
Múltiplos locais de injeção: alíquota de 0,1 mL
Aspirar antes da injeção (agulhas de calibre 27 ou 30)
Pressão digital é então aplicada para evitar hematomas
Repetir até três vezes em intervalos de 8 semanas ou até que a regressão tenha cessado

Lasers. O *laser* de pigmento pulsado (com lâmpada de *flash*) específico para vasos é o tratamento de escolha para os hemangiomas cutâneos superficiais em locais de prejuízo funcional em potencial e na face. A luz amarela do *laser* é absorvida pela hemoglobina. Pulsos curtos são usados de modo que somente os vasos-alvo são aquecidos sem afetar o tecido vizinho. Os hemangiomas com componente profundo não respondem ao tratamento porque o efeito do *laser* pulsado em cor (LPC) é limitado pela profundidade da injúria vascular (1,2 mm). Mesmo os hemangiomas capilares totalmente superficiais que possuem mais de 3 a 4 mm em espessura respondem lenta e incompletamente após vários tratamentos.

Intervenções terapêuticas precoces podem não prevenir o crescimento proliferativo do componente mais profundo ou subcutâneo do hemangioma. Guias para a recomendação da terapia a *laser* incluem a localização periorificial e o potencial para prejuízo funcional, a ulceração ou localização sobre uma área de risco aumentado de ulceração (tal como a região da fralda) e as áreas anatômicas nas quais existe uma preocupação com desfiguração cosmética. Considere o tratamento dos hemangiomas que não regridem até a idade escolar, para abrandar os problemas sociais em pacientes jovens. Os *lasers* de pigmento pulsados também são efetivos para a remoção de teleangiectasias residuais associadas à regressão. Pelo menos 75% dos pacientes podem alcançar 50% de clareamento da lesão. As crianças podem ser mais responsivas que adultos. Geralmente seis sessões de tratamento são necessárias; novos tratamentos são frequentemente benéficos. A redução da lesão pode ser significante.

A dor é intolerável para crianças. Anestesia tópica ou geral é necessária. O escurecimento imediato da pele é secundário a um coágulo intravascular. O escurecimento resolve-se em 1 a 2 semanas. O registro de segurança é excelente. Cicatrizes, atrofia fibrosa, depressão cutânea e mudanças pigmentares se desenvolvem em cerca de 1% dos pacientes.

Não existe restrição de idade para o tratamento com o *laser* de pigmento pulsado; mesmo crianças prematuras podem se submeter com segurança à terapia. A coagulação superficial com *laser* de argônio e a coagulação profunda com *laser* Nd:YAG estão associadas a cicatrizes significativas e geralmente não são usados.

Imiquimode tópico. O creme de imiquimode foi utilizado para tratar os hemangiomas infantis na fase proliferativa. O creme foi aplicado três vezes por semana por 4 semanas. Por causa da inflamação com eritema e crostas, um período de repouso de 2 semanas foi prescrito. Uma redução acentuada da inflamação e do tamanho foi observada. O tratamento foi reiniciado e continuado por mais 2 semanas. A regressão completa foi observada 4 semanas depois.

Cirurgia. Os prós e contras de uma abordagem cirúrgica precisam ser considerados porque a cicatriz pode ser pior que os resultados da regressão espontânea. A maioria dos hemangiomas é controlada com medicamentos. A correção estética pode ser retardada até o período após a involução na idade de 8 a 10 anos para corrigir a cicatriz residual ou para remover o tecido fibrogorduroso. A cirurgia excisional precoce é indicada para hemangiomas que colocam a função ou a vida em risco, nos quais a farmacoterapia não é efetiva ou tolerada. Reavalie em torno dos 4 anos de idade. Considere a cirurgia de um hemangioma que causa cicatriz ou regride muito lentamente. Questões psicossociais são uma preocupação. A cirurgia pode produzir uma aparência mais normal e preservar a autoestima. A cirurgia precoce é considerada para crianças com hemangiomas cutâneos ou mucosos de cabeça ou pescoço, muito grandes ou mistos (subcutâneo e cutâneo), em que cicatrizes irreversíveis ou inestética são previsíveis.

Interferon alfa-2b. O interferon alfa-2b (uma proteína antiangiogênica) é uma opção para os hemangiomas resistentes a esteroides, que interferem nos órgãos e/ou com risco à vida. Ele interrompe lentamente o crescimento dos hemangiomas e pode resultar em uma taxa mais alta de redução que aquela vista com corticosteroides. Injeções subcutâneas de 1 a 3 milhões de unidades/m^2 por dia de interferon alfa-2b, durante o primeiro mês e subsequentemente a cada 48 a 72 horas, dependendo da evolução de cada caso, foram usadas. O tratamento dura de três a 12 meses. A redução no volume e a remissão de suas complicações ocorrem. A terapia geralmente é bem tolerada em crianças. Os efeitos colaterais incluem febre, neutropenia, um aumento nos níveis séricos de aminotransferase e neurotoxicidade. Febre e mal-estar são tratados com acetaminofen. A ocorrência de diplegia espástica foi relatada em 5 de 26 crianças tratadas com interferon alfa-2a. As mudanças neurológicas melhoraram em dois pacientes, mas nos outros três pacientes a paralisia foi permanente. Por isso, os especialistas limitam o uso do interferon-alfa àquelas crianças com hemangiomas com risco de vida ou com função severamente ameaçada e que falharam em responder a uma terapia com esteroide. Níveis diminuídos de fator de crescimento de fibroblasto básico urinário (bFGF) se correlacionam com a evolução do hemangioma. Pacientes que recebem interferon alfa-b e prednisona parecem melhorar mais rapidamente. Estudos de imagem e níveis urinários (bFGF) são usados para monitorar a resposta ao tratamento.

HEMANGIOMAS PROFUNDOS

Hemangiomas profundos (cavernosos) são coleções de vasos profundos dilatados na derme e no tecido subcutâneo que estão presentes ao nascimento. Lesões venosas aparentemente localizadas e superficiais podem coexistir com ectasias venosas e anomalias venosas profundas. Clinicamente, elas aparecem como massas pálidas, da cor da pele, vermelhas ou azuis que são mal definidas e redondas (Fig. 23-5). A maioria é assintomática. Hiper-hidrose sobre a lesão é comum e, com frequência, existem episódios recorrentes de tromboflebite na lesão ou próximo a ela. Assim como os hemangiomas superficiais, as lesões aumentam por vários meses, tornam-se estacionárias por um período indefinido e sofrem resolução espontânea. Elas são controladas como os hemangiomas superficiais.

SINDROME DE KASABACH-MERRITT. A síndrome de Kasabach-Merritt é uma variante da coagulação intravascular disseminada (CID), na qual as plaquetas e os fatores da coagulação são localmente consumidos dentro do hemangioma gigante (Tabela 23-3). Há suspeita desse distúrbio quando crianças com hemangiomas maiores apresentam palidez, petéquias, equimoses, ferimentos fáceis, sangramento prolongado em abrasões superficiais ou mudanças rápidas no tamanho e aparência do hemangioma. Existem trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e uma coagulopatia de consumo agudo ou crônico associados a um hemangioma em rápido crescimento (Fig. 23-6). A causa da CID não é conhecida, mas o sangue é estático no sinusoide venoso, e as plaquetas e os fatores de contato podem ser ativados pelo endotélio anormal. A síndrome de Kasabach-Merritt ocorre mais frequentemente em crianças pequenas durante as primeiras semanas de vida, mas pode ocorrer em adultos.

A maioria dos hemangiomas é muito grande e ocorre nos membros ou no tronco. Prednisona 2 a 4 mg/kg/dia é indicado quando o hemangioma aumenta rapidamente e a contagem de plaqueta cai abruptamente. A resposta inicial frequentemente é inadequada, e um tratamento combinado esteroide/radiação é então indicado. A terapia com interferon (IFN)-alfa é adicionada e os esteroides são gradualmente diminuídos se a adição da radiação falhar.

HEMANGIOMAS ASSOCIADOS A ANORMALIDADES CONGÊNITAS. A associação de hemangiomas a anormalidades congênitas é rara. A maioria das lesões vasculares associadas a malformações congênitas e síndromes é de malformações, tais como coloração vinho do Porto, ou outras malformações vasculares verdadeiras e não hemangiomas. Poucas síndromes de malformações são associadas à hemangiomas cutâneos. Estas incluem a síndrome PHACE (malformação cerebral da fossa posterior, hemangiomas múltiplos, anomalias arteriais como coarctação da aorta, defeitos cardíacos, anormalidades no olho), defeitos na linha média abdominal e defeitos no externo em conjunto com hemangiomas faciais e anormalidades na medula espinal e vertebral com hemangiomas sacrais. Grandes hemangiomas faciais (que ocupam pelo menos um quarto da metade da superfície facial) podem estar ligados à malformação de Dandy-Walker (expansão cística do quarto ventrículo para dentro da fossa craniana posterior) ou a outras anormalidades cerebrais da fossa posterior (p. ex., cerebelo hipoplástico, cisto aracnoide na fossa posterior). Desordens oftálmicas (hemangioma coroidal, microftalmo e estrabismo) também podem estar presentes. Estudos de imagem do cérebro devem ser realizados em todas as crianças assintomáticas com extensos hemangiomas faciais, para avaliação de hidrocéfalo e anomalias no quarto ventrículo.



Figura 23-5 Hemangioma cavernoso. O hemangioma cavernoso é uma coleção de vasos dilatados profundos na derme e no tecido subcutâneo que se apresenta como uma massa pálida, cor da pele, vermelha ou azul.

Tabela 23-3 Síndrome de Kasabach-Merritt

Malformações vasculares associadas	Hemangioepitelioma kaposiforme, angioma em tufos, hemangiopericitoma congênito, malformações congênitas
Manifestações hematológicas	Trombocitopenia, anemia hemolítica, coagulopatia
Riscos	Trombocitopenia grave com sangramento de risco, invasão local por lesão vascular para dentro de órgãos vitais ou tecidos vizinhos Infecções causadas por quebra na pele podem levar à sepse
Tratamento	Terapia combinada — corticosteroides, quimioterapia, medicações antiplaquetárias, transfusões

Adaptado de *Clin Pediatr (Phila)* 44(9):747-766, 2005.
PMID: 16327961



Figura 23-6 Síndrome de Kasabach-Merritt. Trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e uma coagulopatia de consumo aguda ou crônica associada a um hemangioma de rápido crescimento. (Cortesia de Nancy B. Esterly, MD.)

Malformações

As malformações vasculares são anomalias que resultam de erros inatos da morfogênese vascular. Elas são congênitas (presentes ao nascimento). Não existe proliferação celular na ampliação das malformações vasculares. Elas se expandem com o crescimento da criança por causa da progressiva ectasia resultante das mudanças no sangue ou fluxo linfático e na pressão.

NEVOS FLÂMEO (COLORAÇÕES VINHO DO PORTO)

Um nevo flâmeo é uma malformação vascular congênita que comumente envolve a face e o pescoço de recém-nascidos, embora as lesões tenham sido descritas em quase todos os locais, incluindo membranas mucosas. A lesão é uma ectasia vascular em vez de um processo proliferativo. Ela resulta de dilatação vascular progressiva de vasos sanguíneos preexistentes. Existe uma diminuição nas fibras nervosas associada aos vasos sanguíneos ectáticos e é postulado que a lesão resulta de uma deficiência neural da inervação simpática dos vasos sanguíneos.

Na maioria dos casos, essas lesões distintas são anomalias do desenvolvimento que não são geneticamente transmitidas. Elas estão presentes ao nascimento em 0,1% a 0,3% das crianças. A coloração vinho do Porto é um problema estético significativo que não desaparece com a idade. Essas lesões normalmente são unilaterais; elas frequentemente ocorrem na face, mas também podem surgir em qualquer lugar no corpo (Figs. 23-7 a 23-11). Elas podem ter poucos milímetros em diâmetro ou podem cobrir todo um membro. O tamanho permanece estável por toda a vida. O nevo flâmeo surge ao nascimento como uma mancha lisa, irregular, vermelho-púrpura. Inicialmente as lesões são lisas, mas posteriormente se tornam papulares e desenvolvem uma aparência semelhante a carvão (Fig. 23-10). Cerca de 66% de todos os pacientes desenvolvem nodularidade ou hipertrofia em torno da quinta década de vida. Ao contrário da mancha salmão, o nevo flâmeo tende a escurecer com a idade. Toda a profundidade da derme contém numerosos capilares dilatados. Aproximadamente 10% de todos os pacientes com coloração vinho do Porto facial têm glaucoma sem envolvimento leptomeningeal. O glaucoma ipsilateral é frequente quando o nevo flâmeo envolve as divisões oftalmológica e maxilar do nervo trigeminal, mas é improvável quando a face é afetada nas divisões superiores do quinto nervo craniano ou apenas abaixo do olho. Vasos conjuntivais dilatados são comuns quando as pálpebras estão envolvidas, mas esse achado não é correlacionado com a presença ou ausência de glaucoma.

SÍNDROMES SISTÊMICAS. O nevo flâmeo pode ser um componente das síndromes neurocutâneas (Tabela 23-4), tais como a síndrome de Sturge-Weber (nevo flâmeo da área trigeminal) (Fig. 23-13) ou a síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber. Quando ela ocorre sobre a linha média do dorso, o nevo flâmeo pode estar associado a uma malformação arteriovenosa subjacente da medula espinal.

MALFORMAÇÕES VASCULARES



Figura 23-7 Nevo flâmeo. A face é o local mais frequentemente envolvido. As lesões se tornam mais grossas e escuras com o avanço da idade.



Figura 23-8 Nevo flâmeo. Uma extensa lesão com uma superfície relativamente lisa.

MALFORMAÇÕES VASCULARES



Figura 23-9 Nevo flâmeo. A superfície das lesões varia de lisa a papular. Esta lesão tem uma superfície papular de cor púrpura distinta.



Figura 23-10 Nevo flâmeo. As lesões podem se tornar repletas de pápulas e desenvolver uma aparência semelhante a carvão.



Figura 23-11 Nevo flâmeo que recobre todo o membro inferior. O membro afetado é 2 cm mais longo que o lado normal.

Tabela 23-4 Síndromes Neurocutâneas com Anormalidades Vasculares

	Síndrome de Cobb	Síndrome de Sturge-Weber	Síndrome de Osler-Weber-Rendu
Sinônimo	Angiomatose cutaneomeningospinal	Angiomatose encefalotrigeminal	Telangiectasia hemorrágica hereditária
Herança	Não familiar	Trissomia parcial dominante ou não familiar	Autossômica dominante
Distribuição entre os sexos	Mais em homens	Igual	Igual
Idade de início	Crianças ou adolescentes	Cerca de 66% presentes com hemangioma ao nascimento	Criança
Lesão de pele	Coloração vinho do Porto ou angioqueratomas em distribuição dermatomal correspondendo dentro do segmento ou duas das áreas de envolvimento da medula espinal*	Angioma capilar ipsilateral ou coloração vinho do Porto em distribuição nos ramos superior e médio do nervo trigeminal;* mudanças cavernosas associadas podem ocorrer Relação não consistente entre a extensão da lesão da pele e o grau de envolvimento meníngeo.	Telangiectasia (pele e membranas mucosas)*
Achados no SNC	Angioma arteriovenoso ou venoso da medula espinal* Sinais neurológicos de compressão ou anoxia da medula	Angioma das meninges* Calcificações giriformes intracranianas Retardo mental (60%)* Epilepsia (normalmente focal)* Hemiparesia contralateral às lesões de pele* Prejuízo visual (50% dos pacientes têm uma ou mais anormalidades oculares)*	Angiomas no cérebro ou medula espinal com sinais de tumor localizado
Achados associados	Angioma de vértebra Angioma renal Cifoescoliose	Angioma renal Coarctação da aorta Palato arqueado, alto Orelhas anormalmente desenvolvidas	Anastomoses arteriovenosas pulmonares Hemorragia das lesões na boca, trato GI e trato GU e anemia associada
Auxílios diagnósticos	Radiografia da espinha lateral Tomografia computadorizada Imagem por ressonância magnética	EEG Tomografia computadorizada Imagem por ressonância magnética	Tomografia computadorizada Imagem por ressonância magnética
Tratamento	Remoção cirúrgica do angioma da medula espinal, se possível	Anticonvulsivantes Remoção cirúrgica da lesão intracraniana, se possível Procedimentos estéticos para as lesões de pele	Cauterização dos sangramentos das lesões

*Principal componente dessa síndrome.
SNC, sistema nervoso central; *EEG*, eletroencefalograma; *GI*, gastrointestinal; *GU*, geniturinário.

Síndrome de Fabry-Anderson	Ataxia telangiectasia	Doença de Von Hippel-Lindau
Angioqueratoma corporal difuso	Telangiectasia cefalo-oculocutânea	Síndrome da angiomatose *retinae et cerebelli*
Traço recessivo (cromossoma X)	Autossômica recessiva	Autossômica dominante
Homens tendem a ter a síndrome completa: angioqueratomas, dor nas extremidades; pressão sanguínea alta; cardiomegalia; albuminúria; hipoidrose	Igual	Igual
Criança	Criança	Adulto
Angioqueratomas pequenos agrupados (simétricos, mucosais, aumentados por sobre as proeminências ósseas) Mancha palmar	Telangiectasia (aumentada em áreas expostas ao sol) Falta de elasticidade	Coloração vinho do Porto em alguns; a maioria com nenhuma lesão cutânea Pontos "café-com-leite"
Acidentes vasculares cerebrais Deposição de gliolipídeo neuronal (neurite periférica)	Ataxia cerebelar progressiva (movimentos voluntários)* Telangiectasia ocular (espalhamento do campo cantal)* Movimentos oculares peculiares (nistagmo, controle deficiente)* Retardo Fala lenta disártrica Reflexos reduzidos dos tendões	Hemangioblastoma cerebelar e cisto* Hemangioblastoma espinal (raramente) Hemangiomas retinianos (emaranhado de vasos longe do disco)*
Postura inclinada Membros finos; músculos finos, fracos Vasos da conjuntiva e retina dilatados, tortuosos Veias varicosas e edema por estase Pelos faciais escassos Hipogonadismo	Infecções sinopulmonares* Timo hipoplástico ou ausente Baço pequeno Retardo no crescimento Malignidades (sarcoma de célula reticular, doença de Hodgkin, linfossarcoma, carcinoma gástrico)	Feocromocitoma Cistos pancreáticos Angiomas hepáticos Hipernefromas renais (20%) Policitemia (substância eritropoética do tumor)
Glicolipídios urinários (*trihexoside ceramida*) Lâmpada de fenda Biopsia — renal ou de medula (depósitos de lipídios)	IgA diminuída ou ausente Alfafetoproteína sérica aumentada	Hemograma (policitemia) Urinálise, urograma excretório Tomografia computadorizada Imagem por ressonância magnética
Sintomático	Controle das infecções Infusões plasmáticas (IgA) Transplante de timo Fator de transferência	Suporte

Síndrome de Sturge-Weber. A síndrome de Sturge-Weber (SWS) é uma desordem neurocutânea congênita com uma malformação capilar facial (coloração vinho do Porto), vasos sanguíneos cerebrais anormais (angioma leptomeningeal) ou vasos sanguíneos anormais oculares que predispõem ao glaucoma. Existem variantes nas quais somente uma dessas três estruturas está envolvida com malformação vascular. Esses pacientes podem desenvolver convulsões, dores de cabeça e enxaquecas, episódios de choque, prejuízo neurológico focal, problemas visuais e deficiências cognitivas. A SWS ocorre esporadicamente e é congênita. Nenhum padrão de herança foi identificado. A síndrome de Sturge-Weber (Quadro 23-3) consiste em um grande nevos flâmeo na distribuição da divisão oftalmológica do nervo trigeminal (testa, olho e área maxilar) e angiomatose leptomeningeal ipsilateral (Figs. 23-12, 23-14 e 23-15). O nevo flâmeo bilateral ocorre em 40% dos pacientes. Epilepsia e retardo mental ocorrem em muitos pacientes. Glaucoma, buftalmos e cegueira estão presentes em 30% a 60% dos casos. Pacientes que não têm o nevo flâmeo nas áreas servidas pelos ramos V1 e V2 do nervo trigeminal não têm sinais ou sintomas de envolvimento do olho e/ou sistema nervoso central (SNC) (Fig. 23-13). O nevo flâmeo das pálpebras, a distribuição bilateral do sinal congênito e o envolvimento unilateral do nevo flâmeo, que envolve todos os três ramos do nervo trigeminal, estão associados a uma probabilidade significativamente maior de ter complicações dos olhos e/o SNC. Vinte e quatro por cento dos pacientes com nevo flâmeo no nervo trigeminal bilateral têm envolvimento ocular e/ou no SNC, comparado com 6% daqueles com lesões unilaterais. Todos aqueles que têm complicações nos olhos e/ou SNC têm envolvimento com coloração vinho do Porto nas pálpebras; em 91%, as pálpebras superior e inferior estão envolvidas, enquanto em 9% somente a pálpebra inferior está envolvida. Nenhum paciente com nevo flâmeo somente na pálpebra superior tem complicações no olho e/ou SNC. Em resumo, pacientes com nevo flâmeo das pálpebras, lesões bilaterais e lesões unilaterais que envolvem todas as três divisões do nervo trigeminal deveriam ser estudados para glaucoma ou para lesões no SNC.

Quadro 23-3 **Síndrome de Sturge-Weber (Angiomatose Encefalotrigeminal)**

Malformações vasculares no sistema nervoso central e face (coloração vinho do Porto ou nevo flâmeo) em uma distribuição no nervo trigeminal V1.

Coloração vinho do Porto (malformação capilar)

- Envolve o ramo oftálmico do nervo trigeminal, em particular à pálpebra superior e região supraorbital
- Pode se estender para dentro das regiões maxilar (V2) e mandibular (V3)
- Pode ter tecido macio e super crescimento ósseo associados
- Pode estar escondido no escalpo ou boca
- Pode estar ausente na forma frusta da síndrome de Sturge-Weber

Malformação leptomeningeal

- Normalmente ipsilateral à coloração vinho do Porto
- Anomalias capilares e venosas
- Nenhuma relação entre o tamanho das malformações facial e do SNC
- Achados característicos na tomografia computadorizada/ressonância magnética podem permitir o diagnóstico em pacientes antes do início das manifestações no SNC

Manifestações no SNC

- Convulsões
- Retardo mental
- Hemiplegia contralateral ou déficit hemissensorial
- Hemianopsia homônima contralateral (visão comprometida em metade do campo visual)

Envolvimento ocular

- Ipsilateral à coloração vinho do Porto
- Pode ser visto com envolvimento de V1 ou V2
- Glaucoma
- Buftalmo (aumento do globo ocular)
- Malformações vasculares da conjuntiva, episclera, coroide e retina

De Mirowski GW et al: *J Am Acad Dermatol* 41:772, 1999. *PMID: 10534644*

Síndrome de Klippel-Trénaunay. A síndrome é caracterizada por uma tríade de malformações capilares e venosas, varicosidade venosa e hiperplasia de tecidos moles — e possivelmente ósseo, na área afetada. Se em adição existir fístula arteriovenosa, o termo síndrome de Park-Weber é usado. O membro inferior é a área mais comumente afetada.

TRATAMENTO. Um nevo flâmeo (coloração vinho do Porto) tem o potencial para causar efeitos psicológicos prejudiciais duradouros.

Lasers. A terapia com *laser* é efetiva para lesões da linha média em adultos e crianças. Lesões centrofaciais e lesões que envolvem áreas maxilares em adultos e crianças respondem menos favoravelmente que lesões localizadas em outros locais na cabeça e no pescoço.

Indivíduos são tratados como pacientes ambulatoriais; pacientes abaixo dos 12 anos de idade normalmente necessitam de alguma forma de sedação ou anestesia, já que o procedimento é doloroso e a cooperação durante o procedimento é necessária.

Cosméticos. A aparência estética de alguns pacientes com nevo flâmeo pode ser significativamente melhorada pelo uso de maquiagem à prova d'água. A maquiagem é vendida na Internet (www.covermarl.com). Uma mistura para a pele é um produto similar que geralmente está disponível em lojas de departamentos ou em www.covermark.com.

MANCHAS SALMÃO

As manchas salmão (beijo de anjo, mordida da cegonha) na realidade são variantes do nevo flâmeo; elas estão presentes em aproximadamente 40% a 70% dos recém-nascidos. Elas são manchas vermelhas, irregulares e maculares resultantes da dilatação dos capilares da derme. A localização mais comum é a nuca (Fig. 23-16), onde a lesão é denominada mordida de cegonha. Frequentemente elas são imperceptíveis e cobertas pelo cabelo. As manchas salmão na face desaparecem no prazo de 1 ano, mas aquelas na nuca podem persistir por toda a vida.



Figura 23-12 Há envolvimento parcial de V1. O risco para Sturge-Weber é baixo.

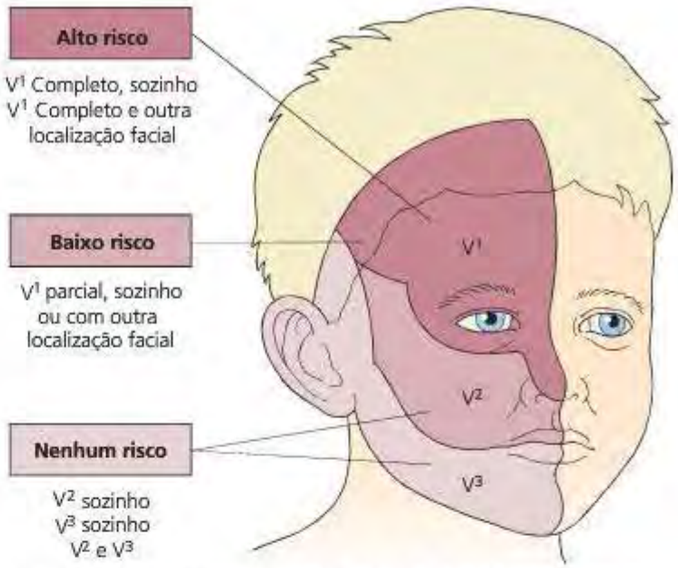


Figura 23-13 Foloração vinho do Porto na face e risco de síndrome de Sturge-Weber. (Adaptado de Enjolvas O, Riche MC, Merland JJ; *Pediatrics* 76: 48, 1985.)



Figura 23-14 Síndrome de Sturge-Weber. Envolvimento de toda a área V1 coloca o paciente sob alto risco de ter a síndrome de Sturge-Weber.



Figura 23-15 Coloração vinho do Porto que envolve V2. Não existem achados oculares ou do SNC da síndrome de Sturge-Weber.



Figura 23-16 Mancha salmão (mordida de cegonha). Uma variante do nevo flâmeo encontrado em muitos indivíduos na nuca.

LESÕES VASCULARES ADQUIRIDAS

Angioma cereja

A malformação vascular mais comum é a cereja benigna ou angioma senil. Essas pápulas de 0,5 a 5 mm, lisas, firmes e vermelho-escuras (Fig. 23-17), ocorrem em praticamente qualquer pessoa após a idade de 30 anos e aumentam numericamente com a idade. Os pacientes as reconhecem como novos crescimentos, com preocupação a respeito de malignidade. Elas são mais comuns no tronco e variam de poucas até centenas. Algumas mulheres grávidas mostram um número aumentado de angiomas cereja durante a gravidez, que regridem no período pós-parto.

Um trauma produz um ligeiro sangramento. As pápulas são facilmente removidas por excisão ou eletrodissecção e curetagem.

Angioqueratomas

Os angioqueratomas são lesões caracterizadas por dilatação dos vasos sanguíneos dérmicos superficiais e hiperqueratose da derme sobrejacente. O termo é aplicado a quatro diferentes malformações vasculares. Os mais comuns são os angioqueratomas do escroto (pontos de Fordyce) ou da vulva (Fig. 23-18) caracterizados por múltiplas pápulas, de 2 a 3 mm, vermelho-púrpura que ocasionalmente sangram com o trauma. O início é entre as idades de 20 e 50 anos. A pressão venosa aumentada pode estar implicada, tal como ocorre com gravidez e hemorroidas. Se desejado, a remoção é realizada por uma simples incisão ou eletrodissecção e curetagem. As outras formas de angioqueratomas são raras. Elas consistem em placas vermelho/marrom/negras, hiperqueratóticas, que variam em tamanho e distribuição. Numerosos angioqueratomas cutâneos (angioqueratoma corporal difuso) fazem parte da doença de Fabry-Anderson (Tabela 23-4).



Figura 23-17 Angioma cereja. Múltiplas pápulas pequenas e vermelhas ocorrem comumente no tronco.



Figura 23-18 Angioqueratomas (pontos de Fordyce). Múltiplas pápulas vermelho-púrpura que consistem em múltiplos pequenos vasos sanguíneos.

Lago venoso

Os lagos venosos são lesões azul-escuro, ligeiramente elevadas, de 0,2 a 1 cm de tamanho e em forma de cúpula, compostas por um canal vascular dilatado, cheio de sangue. Eles são comuns nas superfícies expostas ao sol da borda vermelha dos lábios (Fig. 23-19, *A*), da face e das orelhas (Fig. 23-19, *B*). As lesões se assemelham ao melanoma, mas a firme compressão força o sangue para fora e prova que elas são vasculares. Elas ocasionalmente sangram após um trauma e podem ser removidas por eletrodissecção ou com *laser*.



Figura 23-19 Lago venoso. Pápulas em azul-escuro causadas pela dilatação de vênulas encontradas na borda avermelhada do lábio inferior, das orelhas, do pescoço e da face. Várias lesões podem estar presentes. A compressão força o sangue para fora e achata a lesão, o que prova que ela não é um melanoma. Dano actínico é provavelmente a causa.

Linfangioma circunscrito

Essa malformação hamartomatosa incomum, mas distinta, consiste em canais linfáticos dilatados que podem ser preenchidos com fluido serossanguíneo, que se comunica com canais linfáticos mais profundos. A aparência das lesões foi comparada a uma massa de ovas de sapo. Elas consistem em minúsculas vesículas de 5 mm, grupadas, translúcidas ou hemorrágicas em uma base vermelha escura ou marrom (Fig. 23-20). Algumas lesões contêm uma mistura de canais vasculares e linfáticos. As lesões podem surgir no cenário de linfedema pós-mastectomia como resultado de dano linfático após a cirurgia e radiação. Essa condição é denominada linfangioma secundário (linfangiectasia).

As malformações consistem em uma coleção de cisternas linfáticas subcutâneas revestidas com um músculo espesso que se comunica, através dos canais dilatados alinhados com o endotélio linfático, com as vesículas superficiais. Não existe comunicação entre os cistos e os linfáticos normais adjacentes. A contração da cobertura muscular pode forçar o fluido para a superfície e criar as vesículas. A profundidade e a extensão de envolvimento podem não ser adequadamente estimadas pelo exame cutâneo. Imagem por ressonância magnética tem sido usada para demonstrar com precisão a verdadeira extensão do envolvimento.

TRATAMENTO. O tratamento é indicado por razões estéticas e para prevenir o extravasamento de fluido e infecção recorrente. As lesões recidivam se as profundas cisternas comunicantes não forem removidas ou destruídas. Os pequenos grupos de vasos da superfície podem ser destruídos por eletrocirurgia. A remoção cirúrgica das cisternas subcutâneas, deixando pele suficiente para o fechamento primário, resulta em taxas de cura aceitáveis. Vesículas residuais na pele separadas por cistos subjacentes regridem. Os vasos linfáticos superficiais são vaporizados e os canais de comunicação com as cisternas mais profundas são selados com *laser* de CO_2, o qual, ao contrário do *laser* de argônio, não depende de pigmento para a vaporização.



Figura 23-20 Linfangioma circunscrito com canais linfáticos dilatados. A aparência foi comparada a uma massa de ovas de sapo. As lesões estão cheias com fluido claro ou tingido de sangue.



Figura 23-21 O granuloma piogênico tem uma superfície resplandecente ou vermelha. A base desta lesão contém um colar de escama branca.



Figura 23-22 Granuloma piogênico. Um tumor em forma de domo com uma superfície úmida e frágil. A lesão pode sangrar profusamente com um simples trauma.



Figura 23-23 Granuloma piogênico. A maioria das lesões é pequena. A principal queixa é o sangramento profuso e prolongado.

Granuloma piogênico (hemangioma capilar lobular)

O granuloma piogênico é uma lesão vascular de pele e membranas mucosas adquirida, que é comum em crianças e adolescentes. Ela frequentemente surge como resposta a um ferimento ou a fatores hormonais. O granuloma piogênico pode se desenvolver em cistos de pacientes com acne tratados com isotretinoína. A base da lesão frequentemente é circundada por um colar de escamas (Fig. 23-21). As lesões são pequenas (menos de 1 cm), com rápido crescimento, amarelas a vermelho brilhante, em forma de cúpula (Figs. 23-22 e 23-23), com protrusões frágeis que têm uma superfície brilhante, úmida e escamosa. Elas são mais comumente vistas na região da cabeça, do pescoço e nas extremidades, especialmente nos dedos. O granuloma piogênico ocorre em mulheres grávidas (epúlide gravídica) e é encontrado primariamente na gengiva. A palavra epúlide é utilizada para descrever um crescimento localizado na gengiva.

O trauma simples causa sangramento que é difícil de controlar. A derme é composta de uma massa de capilares. Piogênico sugere uma origem infecciosa, mas a lesão não é nem um hemangioma nem uma neoplasia. Ela é uma condição inflamatória e hiperplástica, melhor interpretada como uma expressão de tecido de granulação exuberante. As lesões do tipo granuloma piogênico ocorrem em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) que desenvolvem a doença do arranhão de gato (angiomatose bacilar).

TRATAMENTO. O tratamento consiste em curetagem firme e completa da base e da borda. A eletrodessecção é frequentemente necessária para erradicar completamente as lesões e para controlar o sangramento. O granuloma piogênico recidiva se restar uma pequena parte de tecido anormal. Múltiplas lesões recorrentes são mais comuns em adolescentes ou adultos jovens e elas ocorrem após tentativas de eletrodissecção ou remoção cirúrgica da lesão primária. A resolução espontânea normalmente ocorre dentro de seis meses. O epúlide gravídico normalmente regride após o parto.

ANGIOMATOSE BACILAR

A angiomatose bacilar é uma doença infecciosa causada por duas espécies de *Bartonella: B. quintana* e *B. henselae*. Os gatos podem servir como reservatório da doença em alguns pacientes. Uma mordida ou arranhão de gato pode transmitir a bactéria. Morar na rua, pobreza e alcoolismo são fatores de risco para infecção por *B. quintana*, e condições de moradia com pouca higiene podem predispor para ectoparasitas que transmitem a infecção.

As lesões de pele podem ser solitárias ou múltiplas e alguns pacientes têm uma erupção espalhada com numerosas lesões. As lesões iniciam como pápulas vermelhas a púrpura, de tamanho pontual que aumentam em tamanho para formar nódulos e tumores. As lesões superficiais se assemelham ao granuloma piogênico; lesões mais profundas aparecem como nódulos vermelhos subcutâneos que podem aumentar para vários centímetros de diâmetro. O envolvimento das membranas mucosas oral e genital também é frequente (Figs. 15-42).

Sarcoma de Kaposi

Os sarcomas de Kaposi (SK), ou sarcomas hemorrágicos idiopáticos múltiplos, são neoplasias vasculares que eram raramente vistas antes da era da AIDS. O SK pode ser dividido em cinco subgrupos com base em critérios clínicos e epidemiológicos (Tabela 23-5). A incidência de malignidades secundárias (especialmente neoplasias linforreticulares) está aumentada no sarcoma de Kaposi clássico e em pacientes que apresentam SK com AIDS. Os sarcomas de Kaposi clássicos e os associado à AIDS são causados pelo herpesvírus 8 (HHV-8).

PATOGÊNESE. O herpesvírus humano 8 na presença de imunossupressão do hospedeiro é o fator primário no desenvolvimento de todas as formas de sarcoma de Kaposi. Estudos sorológicos mostram que, ao contrário de outras herpesviroses humanas, o herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi não é ubíquo. Assim como outras herpesviroses humanas, a maioria das infecções primárias parece ser assintomática. O vírus pode ser transmitido sexualmente e por outros meios. O vírus foi encontrado na saliva e no sêmen de pessoas infectadas. As taxas mais altas de infecção estão na África Central. Homens homossexuais, independentemente da sorologia para o HIV, têm uma taxa de infecção assintomática de quase 40%.

SARCOMA DE KAPOSI CLÁSSICO. A rara forma clássica geralmente surge nas mãos, nos pés ou na porção inferior das pernas e progride para os braços e pernas. Inicia como máculas e pápulas violáceas e progride muito lentamente para formar placas com múltiplos nódulos vermelho-púrpura (Fig. 23-24). O sarcoma de Kaposi clássico ocorre quase exclusivamente em homens idosos de descendência judaica, grega ou italiana. A razão homem-mulher é de 15 para 1. A progressão da doença no idoso é lenta (anos ou décadas) e, embora possam ocorrer envolvimento de linfonodo e visceral, a maioria dos pacientes morre de causas não relacionadas. Pacientes imunocompetentes assintomáticos com pouca progressão podem simplesmente ser observados. A excisão ou injeção intralesional de interferon alfa-2b (um milhão a três milhões de unidades) é efetiva para lesões simples.



Figura 23-24 Sarcoma de Kaposi. A maioria das lesões está nas extremidades inferiores. Placas e tumores são mostrados aqui.

Tabela 23-5 Características Clínicas do Sarcoma de Kaposi

	Clássico	Cutâneo africano	Linfadenopático africano	AIDS	Imunossupressor
Epidemiologia	Esporádico (endêmico)	Endêmico	Endêmico	Endêmico	Esporádico
Idade (anos)	50-70	< 10, > 20	< 10	25-42	20-80
Idade média	68	35	< 10	35	—
Razão H:M	3:1	10-15:1	1-2:1	Homem, homossexual	10-17:1
Incidência	0,02	—	0,1-0,85*,†	40%-70%, até 90%	—
% cânceres diagnosticados	0,06	—	9	—	—
Locais	Pernas, pés	Extremidades	Nodos	Cabeça, pescoço, parte superior do tronco	Variável
Tipo de lesão	Nodular	Nodular, exuberante, infiltrante	Linfadenopático	Máculas, placas, nódulos	Nódulos
Envolvimento de nodo	Raro	Incomum, indolente	Esperado	Comum	Variável
Curso	Indolente	Localmente agressivo	Agressivo	Fulminante	Fulminante
Resposta ao tratamento	Boa	Boa	Inicialmente boa	Fraca	Variável

De Piette WW: *J Am Acad Dermatol* 16:855, 1987. PMID: 3553249
*Casos por população de 100.000.
†Incidência representativa da Tanzânia.

SARCOMA DE KAPOSI AFRICANO ENDÊMICO. O sarcoma de Kaposi em pacientes tanto positivos quanto negativos para o HIV é o tumor de maior ocorrência na África Central. Ele é responsável por até 50% dos tumores relatados em homens em alguns países. Existem duas formas: cutânea e linfática. Ambas são raras em pacientes entre 10 e 20 anos de idade. A forma cutânea ocorre tipicamente em homens (idade média, 41 anos), com doença indolente e nódulos ou placas nos membros edematosos. O envolvimento sistêmico ou de linfonodos é incomum. A forma linfadenopática agressiva é vista em crianças com menos de 10 anos de idade. Na África Ocidental e na África Austral, o SK constitui 25% a 50% dos sarcomas de tecidos moles em crianças e 2% a 10% de todos os cânceres em crianças. As lesões cutâneas podem vir à tona; o prognóstico é fraco. O SK endêmico responde à radioterapia ou quimioterapia. A regressão completa (32%) ou parcial (54%) das lesões cutâneas foi alcançada com radioterapia, que é o tratamento de escolha para essa doença.

SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO À IMUNOSSUPRESSÃO. O sarcoma de Kaposi se desenvolve em 0,1% a 5,3% dos pacientes transplantados (especialmente em certos grupos étnicos); dos quais, 67% a 80% são homens. O intervalo médio entre o transplante de órgão e o diagnóstico de SK é de 30 meses. Uma infecção primária pelo herpesvírus 8 transmitido pelo órgão transplantado é uma possível fonte. Este tipo de SK é agressivo e envolve linfonodos, mucosa e órgãos viscerais em cerca de 50% dos pacientes, algumas vezes na ausência de lesões de pele. Alguns tumores regridem após a terapia ser suspensa, e outros respondem à radiação e quimioterapia.

SÍNDROME DE KAPOSI EPIDÊMICA OU RELACIONADA COM A AIDS. A incidência do SK em homens americanos com a AIDS diminuiu drasticamente desde 1981. Ele é o tumor mais comum que ocorre em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana. O SK provavelmente ocorre como uma doença multicêntrica e não metastática na AIDS. Ao contrário da forma clássica, as lesões frequentemente são multifocais e disseminadas quando primeiramente detectadas. Elas são mais comumente encontradas no tronco e nas áreas da cabeça e pescoço. As membranas mucosas estão envolvidas. Inicialmente, as lesões formam infiltrados levemente elevados, ovais ou elongados, pouco demarcados e cor de ferrugem. Uma rápida progressão para nódulos ou placas vermelhas ou púrpuras podem se seguir (Figs. 23-25 e 23-26). Eles podem parecer tecido de granulação, dermatite de estase, granuloma piogênico, hemangioma capilar ou granuloma tricofítico de Majocchi. Mais de 50% dos pacientes têm linfadenopatia generalizada ao primeiro exame. Eventualmente, a maioria dos pacientes desenvolve doença extracutânea (cavidade oral, trato gastrointestinal [GI], pulmões e linfonodos) (Cap. 11). É importante tratar as lesões cutâneas por razões estéticas, porque sua presença é uma lembrança constante de doença fatal. A doença cutânea limitada é tratada com gel de alitretinoína (Panretin®), vimblastina intralesional, radioterapia, terapia com *laser* ou crioterapia. A terapia antirretroviral ajuda a resolver a imunossupressão e lentifica a progressão ou reduz o SK. A resposta é imprevisível e outros tratamentos são necessários. A resposta à radioterapia e quimioterapia é menor do que aquela observada no SK.

TRATAMENTO. O SK-AIDS não é curável. Os tratamentos do SK não são específicos e dependem da reconstituição do sistema imune e da administração sistêmica de agentes citotóxicos. Os objetivos são o alívio dos sintomas, a redução dos tumores para aliviar o edema, o comprometimento de órgãos ou estresse psicológico e a prevenção da progressão da doença. Terapias locais e sistêmicas são utilizadas. A observação é apropriada para pacientes imunocompetentes assintomáticos com pouca progressão da doença durante um longo período. Em alguns casos a doença regride espontaneamente. Em casos de SK iatrogênico, os agentes imunossupressores devem ser reduzidos ou descontinuados, se possível. A mudança para sirolimus em pacientes transplantados foi relatada como eficaz. O SK clássico normalmente só progride



Figura 23-25 Sarcoma de Kaposi — uma ampla placa superficial.



Figura 23-26 Sarcoma de Kaposi. Lesão precoce que consiste em máculas violáceas e placas.

de modo lento e nem sempre necessita de quimioterapia. A terapia antirretroviral sozinha ou em combinação com quimioterapia (doxorrubicina lipossomal) é o esteio do tratamento do SK associado ao HIV. Após a imunorreconstituição com frequência existe completa remissão do SK associado ao HIV.

Estagiamento (T1), contagem de célula CD4 (< 200 células/μL) e DNA HHV-8 positivo no plasma no momento do diagnóstico prediz evolução para o óbito ou necessidade de quimioterapia. *PMID: 18520445*

Acompanhamento. Reavalie a cada 6 a 12 meses para doença associada ao HIV. Examine a pele e as membranas mucosas, os pulmões (raio X) e o trato gastrointestinal (sangue oculto, sonografia, talvez endoscopia). No sarcoma de Kaposi clássico, a ultrassonografia de linfonodo e o exame de pele normalmente são suficientes.

Terapia sistêmica. As terapias sistêmicas para SK-AIDS produzem efeitos colaterais significativos. O tratamento sistêmico para o SK é indicado para pacientes com doença mucocutânea rapidamente progressiva, que causa linfedema, ulceração e dor, e para aqueles com envolvimento visceral sintomático e/ou envolvimento pulmonar e sintomas relacionados ao SK debilitante. A regressão do SK com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) é bem documentada. Ela frequentemente é a única terapia necessária nos estágios iniciais da doença e/ou para doença com lenta proliferação. Em pacientes com doença de rápida proliferação, a primeira linha de terapia é a quimioterapia, com ou sem terapia antirretroviral, seguida pela manutenção com HAART. As antraciclinas lipossomais são a primeira escolha para o tratamento do SK-AIDS avançado ou rapidamente proliferativo, porque são mais efetivas quando usadas em combinação com HAART. O paclitaxel é usado após o fracasso da quimioterapia sistêmica de primeira linha ou subsequente e também como terapia de segunda linha. A quimioterapia combinada (doxorrubicina, bleomicina, vincristina, vimblastina) é usada quando as antraciclinas lipossomais ou o paclitaxel não estão disponíveis.

Cirurgia. A excisão é apropriada para lesões simples e recorrências ressecáveis.

Radiação. O sarcoma de Kaposi é um tumor radiossensível. A radioterapia foi a primeira forma de terapia local para o SK antes da AIDS epidêmica. Taxas de resposta superiores a 80% foram alcançadas. A radioterapia é indicada para grandes massas tumorais, especialmente aquelas que interferem na função normal. A taxa de regressão de lesões individuais após a radioterapia é de 80% a 90%. Uma dose total de 20 a 30 Gy administrada em doses individuais de 4 a 5 Gy é necessária. Os linfonodos são tratados com uma dose total no alvo de 40 Gy (5 × 2 Gy/semana).

Crioterapia com nitrogênio líquido. A crioterapia com nitrogênio líquido é facilmente aplicada como terapia primária. Uma resposta completa é observada em 80% das lesões com sarcoma de Kaposi tratadas. Com frequência existe sarcoma de Kaposi persistente na derme mais profunda sob o local tratado, mas o efeito cosmético é excelente. Os pacientes recebem uma média de três tratamentos por lesão; o tratamento é repetido em intervalos de três semanas, os quais permitem adequado tempo de cicatrização. Um tratamento consistia em dois ciclos de congelamento e descongelamento, com o período de descongelamento variando de 11 a 60 segundos por ciclo (média de 10 a 20 segundos para lesões maculares e 30 a 60 segundos para lesões papulares). O tratamento é bem tolerado. Bolhas ocorrem frequentemente, mas a dor é limitada. Não ocorre infecção secundária. Mantenha as lesões tratadas cobertas até que cicatrizem, porque o fluido das bolhas pode conter células de HIV.

Quimioterapia intralesional. A quimioterapia intralesional é mais efetiva do que a crioterapia para lesões nodulares com mais de 1 cm de diâmetro. Também é útil para o tratamento de lesões orais sintomáticas. A hiperpigmentação pós-inflamatória pode responder à crioterapia ou pode ser camuflada com cosméticos. A vimblastina é preparada a partir de soluções estoque para a concentração desejada. As seringas que contêm a vimblastina podem ser armazenadas sob refrigeração após o preparo. Uma dose de 0,1 mg de vimblastina (0,5 mL de uma solução a 0,2 mg/mL) é injetada por centímetro quadrado de lesão. As lesões orais e lesões cutâneas maiores respondem melhor a 0,2 mg/cm^2. Nesse cenário, o aumento na concentração de vimblastina para 0,4 a 0,6 mg/mL é recomendado para reduzir o volume injetado por centímetro quadrado de lesão para 0,5 mL. Uma dose total máxima de 2 mg durante as visitas clínicas é recomendada. Após um intervalo de 3 semanas para cicatrização, cada lesão tratada pode necessitar de uma ou duas injeções adicionais para a resposta máxima. A dor persiste por um a dois dias. A anestesia local não reduz a eficácia do tratamento ou a dor sentida pelo paciente.

Retinoides tópicos. A alitretinoína (Panretin®) usada por 12 a 16 semanas produziu uma taxa de resposta de 36%. O gel de alitretinoína pode ser usado para o SK que não seja severo o suficiente para a utilização da quimioterapia sistêmica e para pacientes que receberam quimioterapia sistêmica e querem tratar as lesões que permanecem.

A alitretinoína não é indicada quando a terapia sistêmica anti-SK é necessária (p. ex., em pacientes com mais de 10 lesões cutâneas no mês inicial, linfedema sintomático, SK pulmonar sintomático ou envolvimento visceral sintomático).

RADIOTERAPIA

Interferon. O interferon resulta em respostas relativamente longas em pacientes com função imune relativamente preservada. A taxa de resposta ao interferon varia de 20% a 60%. Toxidade hepática, sintomas constitucionais e mielossupressão limitam seu uso.

O interferon resulta em respostas que podem durar até 2 anos. O tempo de resposta para o interferon-alfa é de 8 a 12 semanas. Não é, portanto, apropriado para o SK em rápida progressão. O tratamento combinado com interferon e agentes quimioterápicos pode causar toxidade hematológica grave.

TELANGIECTASIAS

Telangiectasias são pequenos vasos sanguíneos permanentemente dilatados que consistem em vênulas, capilares e arteríolas. O diâmetro máximo é de 1 mm. Os vasos aparecem como capilares únicos, em grupos de pequenas máculas ou com um ponto central. As telangiectasias acompanham uma variedade de doenças e algumas vezes são pistas para o diagnóstico subjacente (Quadro 23-4). As telangiectasias normalmente são apenas um problema estético; elas raramente sangram.

Angiomas em aranha

Os angiomas em aranha (*nevus araneus*) se formam como arteríolas (corpos de aranha), tornam-se mais proeminentes próximo a superfície da pele e irradiam capilares (perna de aranha) (Fig. 23-27). Estão presentes em 10% a 15% dos adultos normais e crianças jovens. Uma vez formados, tendem a ser permanentes. O sangramento raramente ocorre. A face, o pescoço, a parte superior do tronco e os braços estão acometidos em adultos. Em crianças, são mais frequentemente vistos nas mãos e nos dedos. Aumentam em número com doença hepática e durante a gravidez e provavelmente são estimulados por concentrações de estrogênio mais altas que o normal. As lesões normalmente desaparecem ao final da gravidez. Os angiomas em aranha devem ser distinguidos das placas arredondadas de minúsculos vasos de tamanho uniforme (esteiras telangiectáticas) vistos no escleroderma.

TRATAMENTO. A anestesia local é opcional no procedimento a seguir para o tratamento. O sangue é forçado para fora da aranha através de pressão firme na lesão; com a contínua pressão, o dedo é movido lentamente para um lado para expor a arteríola central e esta é gentilmente eletrodessecada. Se a arteríola tiver sido destruída, os capilares irradiados podem não ser preenchidos. As lesões incompletamente destruídas podem recorrer. A dessecação vigorosa pode causar uma cicatriz pontual. As recorrências são incomuns. Os *lasers* também são efetivos.

Quadro 23-4 **Classificação da Telangiectasia**

Primária (causa desconhecida)

Ataxia telangiectasia
Telangiectasia essencial generalizada
Telangiectasia hereditária hemorrágica (síndrome de Osler-Weber-Rendu)
Angiomas em aranha
Síndrome da telangiectasia nevoide unilateral

Secundário (parte de entidade conhecida)

Pele actinicamente danificada
Após *laser* ou eletrocirurgia
Após criocirurgia
Carcinoma de célula basal
Doença vascular do colágeno
- Dermatomiosite
- Lúpus eritematoso
- Escleroderma

Síndrome de Cushing
Excesso de estrogênio
- Cirrose
- Contraceptivos orais
- Gravidez

Carcinoma metastático
Necrobiose *lipoídica diabeticorum*
Poiquilodermas
Pseudoxantoma elástico
Dano por radioterapia
Rosácea
Telangiectasia macular eruptiva persistente (mastocitose cutânea generalizada)
Induzida por esteroides tópicos
Xeroderma pigmentoso



Figura 23-27 Angioma em aranha. As lesões surgem em 10% a 15% das crianças e adultos. A maioria dos pacientes tem uma ou duas lesões. Elas são encontradas mais comumente na face, na parte superior do tronco e no dorso das mãos. As lesões podem ocorrer durante a gravidez e se resolver meses após o parto. Suspeite de doença hepática em pacientes com muitas lesões.

Telangiectasia hemorrágica hereditária

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) (síndrome de Osler-Weber-Rendu) é uma doença autossômica dominante caracterizada por epistaxe, telangiectasia cutânea e malformações arteriovenosas viscerais que afetam muitos órgãos. As lesões características se iniciam como minúsculas telangiectasias arredondadas, com poucos vasos que se irradiam de um único ponto. As arteríolas da derme tornam-se dilatadas e se comunicam diretamente com as vênulas sem capilares intervenientes. Lesões ingurgitadas são frágeis e sangram facilmente com um simples trauma. Poucas a numerosas lesões ocorrem, primariamente nos lábios, na língua (Fig. 23-28), na mucosa nasal, nos antebraços, nas mãos, nos dedos, nas palmas das mãos e dedos dos pés, sob as unhas e através do trato gastrointestinal, mas qualquer área de pele ou órgão interno pode estar envolvida. Epistaxe é a manifestação mais comum e pode precisar de múltiplas transfusões e suplementos orais de ferro. A epistaxe recorrente tem início por volta dos 10 anos de idade e se torna mais grave nas décadas seguintes. Embora as lesões possam ser proeminentes durante a infância, elas com frequência são tão pequenas e sutis que o alongamento do lábio é necessário para acentuá-las. Entre a terceira e a quarta décadas, as telangiectasias se tornam mais aparente e o diagnóstico é feito com facilidade. A THH é a causa mais comum de fístula arteriovenosa pulmonar; 5% a 15% das pessoas com THH têm malformações arteriovenosas pulmonares. A tomografia computadorizada helical de alta resolução sem o uso de material de contraste mostra os vasos. Radiografia de tórax, medidas de gás sanguíneo arterial e oximetria de dedo são testes de pesquisa para malformações arteriovenosas pulmonares suspeitas. A maioria das lesões ocorre próximo à base dos pulmões.

A distribuição e a aparência clínica da telangiectasia na síndrome de CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, envolvimento esofagiano, esclerodactilia, telangiectasia) e na THH são muito similares.

O sangramento recorrente das telangiectasias nasal e gastrointestinal é fatal em um pequeno número de casos. O sangramento GI normalmente tem início na quinta ou sexta décadas de vida.

Testes genéticos. A testagem genética é complexa e somente realizada em poucos centros nos Estados Unidos. O diagnóstico pré-natal em gravidez de alto risco é possível pela análise do DNA extraído de células fetais obtidas por amniocentese, normalmente realizada entre 15 a 18 semanas de gestação, ou pela amostra de vírus coriônico (CVS) em cerca de 10 a 12 semanas de gestação. O alelo causador da doença de um membro de uma família afetada precisa ser identificado antes que o teste pré-natal possa ser realizado.

TRATAMENTO. Os pontos de sangramento são tratados com eletrocauterização. A hiperfibrinólise local foi demonstrada em lesões mediadas por um aumento no ativador do plasminogênio tecidual. Esse achado fornece a base para o uso de fármacos antifibrinolíticos. A epistaxe melhorou e os níveis de hemoglobina aumentaram com ácido tranexâmico (1 gm quatro vezes ao dia), um fármaco antifibrinolítico 10 vezes mais potente que o ácido aminocaproico e com meia-vida mais longa. O ácido tranexâmico intranasal também é efetivo.

Escleroderma

A telangiectasia da síndrome de CREST e o escleroderma têm uma morfologia única. Eles ocorrem como coleções planas (maculares) e retangulares de pequenos vasos medindo 0,5 cm, também denominados tapetes telangiectásicos (Fig. 17-30). Esses tapetes são mais frequentemente encontrados na face, nos lábios, nas palmas e dorso das mãos. As telangiectasias podem estar presentes em torno dos lábios, da língua e das membranas mucosas. O envolvimento da mucosa oral também sugere a síndrome de Osler-Weber-Rendu.



Figura 23-28 Telangiectasia hemorrágica hereditária. As telangiectasias são encontradas nos lábios, nas mucosas oral e nasal, na pele e na conjuntiva. Epistaxe é a manifestação mais comum da doença. Podem ser necessárias transfusões de sangue.

Síndrome da telangiectasia nevoide unilateral

Numerosas telangiectasias que surgem em uma distribuição dermatomal unilateral são denominadas telangiectasias superficiais unilaterais. Elas são formas adquiridas ou congênitas. A forma congênita é mais comum em homens; a forma adquirida se inicia com estágio de crescentes níveis de estrogênio sanguíneo: (1) na puberdade em mulheres, (2) durante a gravidez (Fig. 23-29) ou (3) com cirrose alcoólica. Em gravidezes subsequentes, a síndrome recidiva uma vez que já tenha surgido anteriormente, embora ela possa surgir pela primeira vez durante uma segunda gravidez. A maioria dos casos envolve dermátomos trigeminais, C3, C4 ou adjacentes. A distribuição sugere uma anomalia nevoide sensível a estrogênio. As telangiectasias podem envolver a mucosa oral e gástrica. As lesões podem clarear, à medida que o estrogênio diminui.

O *laser* pulsado, 585 nm, é um tratamento efetivo, mas a resposta é de curta duração, com 100% de recorrência.

Telangiectasia essencial generalizada

A telangiectasia idiopática disseminada (telangiectasia essencial generalizada) é uma desordem rara caracterizada pelo desenvolvimento e disseminação gradual das telangiectasias. Ela é vista principalmente em mulheres e algumas vezes é familiar. A idade média de início é de 38 anos. Por nenhuma razão aparente, a telangiectasia começa a aparecer na porção inferior das extremidades e progride de forma constante até envolver a pele do tronco, os braços e a face (Fig. 23-30). A saúde geral não é afetada, e os testes laboratoriais habituais estão normais. As telangiectasias conjuntivais raramente são relatadas.

As telangiectasias progridem lentamente ao longo de anos ou décadas e não são acompanhadas por problemas sistêmicos associados. A transmissão autossômica dominante foi sugerida. Relata-se que as lesões se resolvem com tetraciclina. Tratamento bem sucedido com *laser* de pigmento pulsado de 585 nm foi relatado.



Figura 23-29 Síndrome da telangiectasia nevoide unilateral. A telangiectasia surgiu no lado direito do tórax e braço durante a gravidez.



Figura 23-30 Telangiectasia essencial generalizada. A idade de início normalmente é a quarta ou quinta décadas. Os vasos sanguíneos dilatados são as telangiectasias capilares. Eles não sangram.

Capítulo 24

Doenças do Cabelo

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- Anatomia
- Fisiologia
- Avaliação da queda de cabelos
- Queda generalizada de cabelos
- Queda localizada de cabelos
  - Alopecia androgenética em homens (padrão de calvície masculina)
  - Padrão feminino de alopecia androgenética suprarrenal
  - Hirsutismo
  - Alopecia *areata*
  - Tricotilomania
  - Alopecia por tração (estética)
  - Alopecia cicatricial
- Tricomicose

Os médicos frequentemente se deparam com problemas relacionados aos cabelos. A maioria das queixas é proveniente de pacientes com padrão de calvície de surgimento precoce. O médico deve ser capaz de reconhecer esse padrão hereditário de queda de cabelos, normal, de modo a serem evitadas avaliações detalhadas e dispendiosas. Outros pacientes apresentam queixas sobre um crescimento anormal de cabelos; essas doenças devem ser reconhecidas e os pacientes não devem receber alta como se estivessem apenas tendo uma queda de cabelos usual. Os sinais de queda de cabelos ou de crescimento excessivo são algumas vezes sutis. Os sinais geralmente observados com doença cutânea, tais como inflamação, podem estar ausentes. Uma abordagem sistemática para avaliação é essencial.

ANATOMIA

TIPOS DE CABELOS E PELOS. Existem três tipos de cabelos e pelos. Os pelos pigmentados, espessos, são denominados pelos terminais. Os pelos terminais sobre a parte superior da cabeça e na barba, áreas axilares e púbicas são influenciados por andrógenos. Os andrógenos são importantes para a regulação do crescimento dos pelos. Na puberdade, os andrógenos aumentam o tamanho dos folículos na barba, tórax e extremidades e diminuem o tamanho dos folículos na região bitemporal, que remodela a linha de implantação dos cabelos em homens e em muitas mulheres.

Pelos tipo lanugem são os pelos finos encontrados no feto; pelos finos similares (tipo pelugem de pêssego) encontrados no adulto são chamados pelos vilosos. O pelo viloso é curto, fino e relativamente não pigmentado e cobre a maior parte do corpo humano. O pelo sobre o restante do corpo é independente de andrógenos.

ESTRUTURA DO PELO. A haste pilosa é proteína morta. É formada por células compactas que são cobertas por uma cutícula delicada composta de escamas placoides. As células vivas na matriz se multiplicam mais rapidamente do que aquelas localizadas em qualquer outro tecido humano normal. Elas crescem em direção ao canal folicular, sofrem desidratação e formam a haste pilosa, que consiste em uma massa dura, densa, de células queratinizadas. Os pelos normais apresentam uma extremidade pontiaguda. O pelo no canal folicular forma um cilindro de diâmetro uniforme. Os pelos curtos com extremidades cônicas têm ciclos de crescimento curto ou apresentaram o surgimento recente de anágeno.

A haste de crescimento é circundada por várias camadas concêntricas (Fig. 24-2). A camada mais externa e rica em glicogênio é denominada bainha radicular externa. Ela é estática e contínua com a epiderme. A bainha radicular interna (camada de Henle, camada de Huxley e cutícula) é visível como uma massa gelatinosa quando o pelo é arrancado. Ele protege e molda o pelo em crescimento, mas se desintegra antes de alcançar a superfície do infundíbulo.

A haste pilosa que emerge tem três camadas – uma cutícula externa, um córtex e, algumas vezes, uma medula interna – todas essas camadas são compostas por proteína morta. A cutícula protege e mantém as células corticais unidas. Ocorre o surgimento de

pontas duplas se a cutícula for lesada por tratamentos estéticos químicos ou com escovação. As células corticais na haste pilosa em crescimento rapidamente sintetizam e acumulam proteínas mesmo nas regiões inferiores do folículo piloso. Doenças sistêmicas e drogas podem interferir no metabolismo dessas células e reduzir o diâmetro da haste pilosa. Os melanossomos contendo pigmentos são adquiridos profundamente na matriz do bulbo e são depositados nas células corticais e medulares.

FOLÍCULOS PILOSOS. Os seres humanos têm aproximadamente 5 milhões de folículos pilosos ao nascer. Não são mais formados folículos após o nascimento, mas seu tamanho muda sob a influência de andrógenos. O folículo piloso é formado no embrião, por um crescimento epidérmico cuboide em formato de taco de golfe – o germe epitelial primário, que é invaginado da parte inferior por um capilar em formato de chama de vela, contendo a estrutura dérmica denominada papila do folículo piloso. As células centrais do crescimento inferior formam a matriz do pelo, cujas células formam a haste pilosa e suas estruturas circunjacentes. A matriz situa-se profundamente no interior da gordura subcutânea. O folículo maduro contém uma haste pilosa, duas bainhas circundantes e um bulbo germinativo (Fig. 24-1). O folículo é dividido em três seções. O infundíbulo estende-se da superfície até o ducto da glândula sebácea. O istmo estende-se do ducto inferiormente, até a inserção do músculo eretor. O segmento inferior, que existe somente durante a fase de crescimento (anágena), estende-se da inserção do músculo até a base da matriz. A matriz contém as células que proliferam para formar a haste pilosa (Fig. 24-2). A taxa mitótica da matriz pilosa é maior do que a de qualquer outro órgão. As células começam a se diferenciar na extremidade superior do bulbo. As bainhas radiculares internas e externas protegem e moldam o pelo em crescimento. A bainha radicular interna desintegra-se no ducto na glândula sebácea. O crescimento piloso é grandemente influenciado por qualquer estresse ou processo patológico que possa alterar a atividade mitótica.

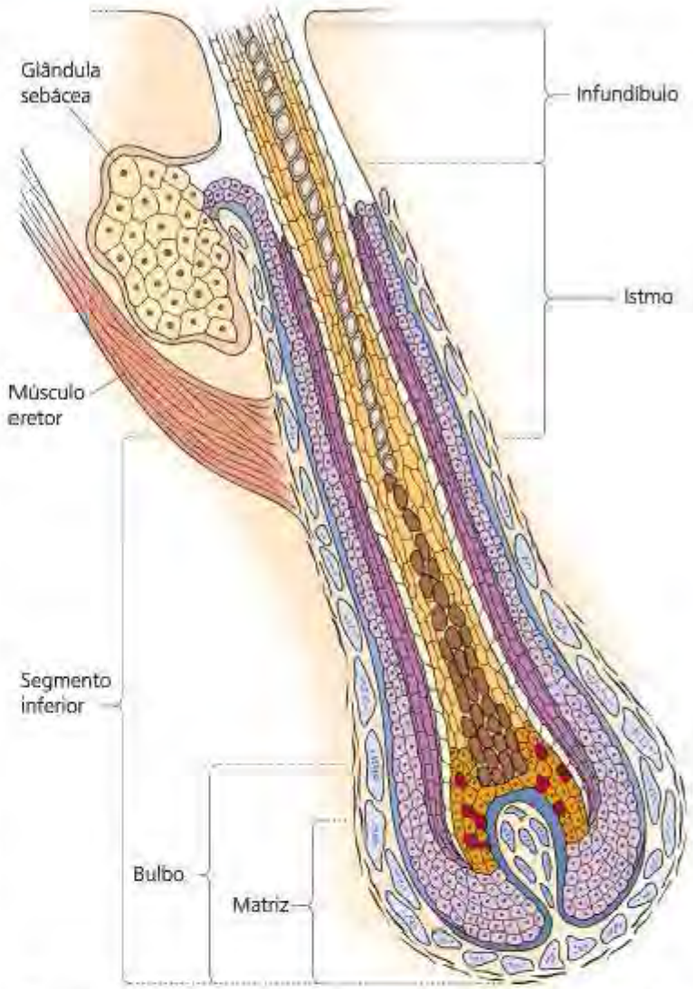


Figura 24-1 Folículo piloso. Secção longitudinal mostrando as três secções: o infundíbulo, o istmo e o segmento inferior.

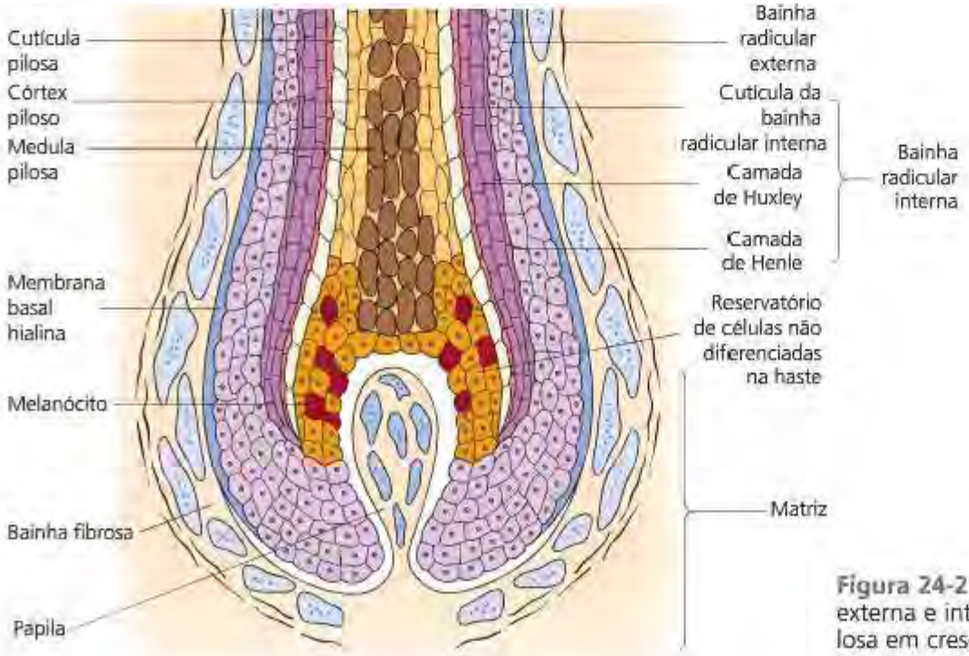


Figura 24-2 Bulbo piloso. As bainhas radiculares externa e interna fundem-se e protegem a haste pilosa em crescimento. A haste pilosa consiste na medula, córtex piloso e cutícula.

FISIOLOGIA

A reciclagem dos folículos pilosos depende da interação entre o epitélio folicular com a papila dérmica. A papila dérmica induz a formação do folículo piloso do epitélio suprajacente no início de cada novo ciclo folicular (Fig. 24-3). A protuberância consiste em células na bainha radicular externa, que é localizada próxima à inserção do músculo eretor dos pelos. A papila dérmica interage com células germinativas na protuberância do folículo piloso para regenerar a parte inferior do folículo. As células-tronco na porção da protuberância da raiz externa migram para fora do folículo e regeneram a epiderme após uma lesão.

As células da matriz proliferativa que se proliferam rapidamente no bulbo piloso produzem a haste pilosa. As células da matriz diferenciam-se, movimentam-se em direção superior e são comprimidas e se afunilam para assumir sua forma final pela bainha da raiz interna rígida. A forma (curvatura) da bainha da raiz interna determina a forma do pelo. O abaulamento da haste pilosa é denominado córtex. O pigmento na haste pilosa é produzido por melanócitos que se interpõem entre as células da matriz. O volume da papila dérmica determina o diâmetro da haste pilosa.

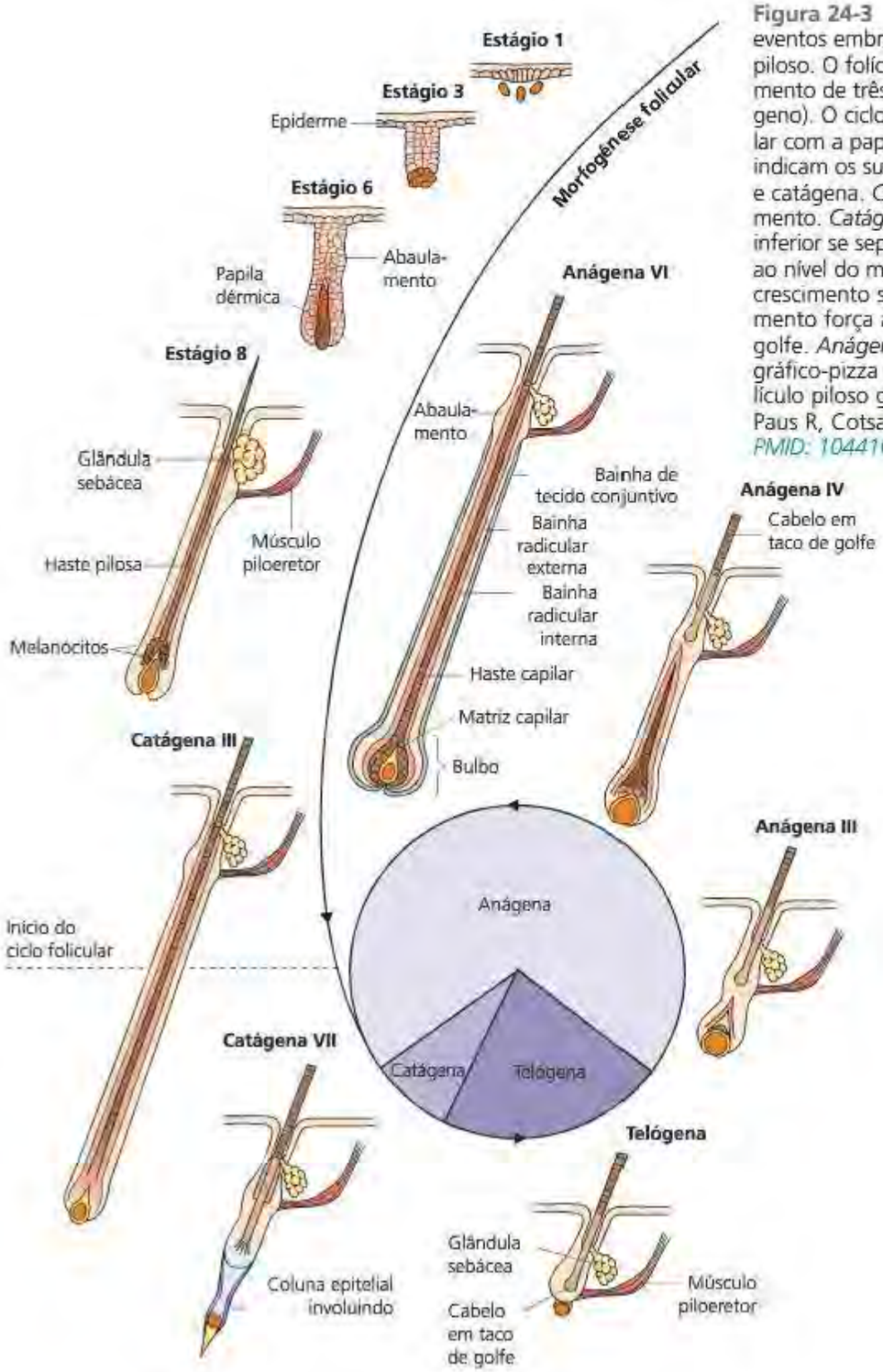


Figura 24-3 Os estágios 1, 3, 6 e 8 representam os eventos embrionários do desenvolvimento do folículo piloso. O folículo então entra em um ciclo de crescimento de três estágios (anágeno, catágeno e telógeno). O ciclo depende da interação do epitélio folicular com a papila dérmica. Os numerais romanos indicam os subestágios morfológicos da fase anágena e catágena. *Catágena III*, Conclusão da fase de crescimento. *Catágena VII*, Fase de transição; o segmento inferior se separa da papila. *Telógena*, O pelo ascende ao nível do músculo eretor. *Anágena III*, O ciclo de crescimento se reinicia. *Anágena IV*, O pelo em crescimento força a saída do pelo em forma de taco de golfe. *Anágena IV*, o folículo maduro é restaurado. O gráfico-pizza mostra a proporção de tempo que o folículo piloso gasta em cada estágio. (Adaptado de Paus R, Cotsarelis G: New Engl J Med 341:491, 1999) PMID: 10441606

CICLO DE CRESCIMENTO DOS PELOS

Em média, o couro cabeludo tem mais de 100.000 pelos. A fase de crescimento dos pelos do couro cabeludo é de aproximadamente 1.000 dias (variação, 2 a 6 anos). Os pelos em outras áreas, tais como os das pálpebras e dos cílios, apresentam uma fase de crescimento mais curta (1 a 6 meses). Os pelos do couro cabeludo crescem 0,3 a 0,4 mm/dia, ou aproximadamente 12 cm em um ano.

Os seres humanos apresentam um padrão de crescimento mosaico; o crescimento e a queda de pelos não são cíclicos ou sazonais, como em alguns mamíferos, mas ocorrem aleatoriamente, de modo que a queda de cabelos e pelos é contínua (Fig. 24-3). Cada folículo piloso evolui perpetuamente por três estágios no ciclo de crescimento dos pelos: catágeno (fase de transição), telógeno (fase de repouso) e anágeno (fase de crescimento) (Fig. 24-4). Aproximadamente 90% a 95% dos pelos encontram-se na fase anágena, e 5% a 10% estão na fase telógena. Até 100 pelos telógenos são perdidos a cada dia, provenientes da cabeça, e aproximadamente o mesmo número de folículos entram na fase anágena. A duração da fase anágena determina o comprimento do pelo, e o volume do bulbo piloso determina seu diâmetro.

Os pelos das fases anágena e telógena provenientes de cabelos arrancados são mostrados na Figura 24-5.

ANÁGENA (CRESCIMENTO). A fase anágena ou de crescimento começa com o reinício da atividade mitótica no bulbo piloso e papila dérmica. As interações entre a papila dérmica e o epitélio folicular suprajacente são necessárias para o início da fase anágena. O folículo cresce em direção inferior e encontra a papila dérmica, recapitulando os eventos embrionários de desenvolvimento do folículo piloso. Uma nova haste pilosa se forma e força o fio de cabelo em forma de taco de golfe que estava preso firmemente a emergir. Durante a fase anágena, o pelo cresce em uma taxa média de 0,35 mm/dia, ou 1 cm em 28 dias; essa taxa diminui com a idade.

Os folículos pilosos em áreas diferentes do corpo produzem pelos de comprimentos diferentes. O comprimento é proporcional à duração do ciclo anágeno. Os cabelos do couro cabeludo permanecem em uma fase de crescimento ativo por uma média de 2 a 6 anos. A fase de crescimento ativo é muito mais curta, e o estágio de repouso é mais longo para pelos nos braços, pernas, cílios e sobrancelhas (30 a 45 dias), o que explica o motivo pelo qual esses pelos continuam curtos. Aproximadamente 90% a 95% dos cabelos do couro cabeludo estão em uma fase de crescimento ativo durante todo o tempo. A fase anágena contínua ocorre em alguns cachorros (p. ex., Poodles) e no carneiro Merino; esses animais não perdem e nem trocam pelos.

CATÁGENA (INVOLUÇÃO). A fase catágena é um processo de involução que ocorre com a morte celular em queratinócitos foliculares. É a fase de regressão folicular aguda que sinaliza o término da fase anágena. A qualquer momento, menos de 1% dos pelos do couro cabeludo estão nessa fase de transição que dura 2 a 3 semanas. A divisão celular na matriz pilosa cessa, e a fase de repouso, ou a catágena, começa a seguir. A bainha radicular externa se degenera e retrai ao redor da porção inferior alargada da haste pilosa, para se tornar um fio de cabelo em forma de taco de golfe. A parte inferior do folículo encolhe, afastando-se da papila do tecido conjuntivo, e se eleva ao nível da inserção do músculo eretor. A papila dérmica condensa-se e se movimenta em direção superior, passando a situar-se abaixo da protuberância do folículo piloso. A conclusão da fase catágena é marcada pela formação do pelo normal em forma de taco de golfe.

TELÓGENA (REPOUSO). Toda atividade cessa, e a estrutura repousa durante a fase telógena. A fase telógena no couro cabeludo demora de 2 a 3 meses, antes de os folículos do couro cabeludo entrarem novamente no estágio anágeno e ocorrer a repetição do ciclo. A porcentagem de folículos no estágio telógeno varia de acordo com a região do corpo. Aproximadamente 5% a 10% dos pelos do couro cabeludo estão na fase telógena a qualquer momento, e esses folículos estão distribuídos aleatoriamente. A fase telógena é muito mais longa nos pelos da sobrancelha, cílios, tronco, braço e perna. Aproximadamente 40% a 50% dos folículos no tronco estão na fase telógena. O pelo morto inativo, ou pelo em forma de taco de golfe, apresenta um nódulo branco, seco, rígido e sólido em sua extremidade proximal; a cor branca é devida a uma falta de pigmento. O pelo em forma de taco de golfe é firmemente mantido em posição e então é eliminado. Um novo pelo anágeno cresce e substitui o pelo telógeno que foi eliminado. Aproximadamente 25 a 100 pelos telógenos são eliminados diariamente; possivelmente duas vezes esse número é perdido nos dias em que o cabelo é lavado com xampu. Uma queda sazonal ocorre em outros animais, mas é aleatória em seres humanos.

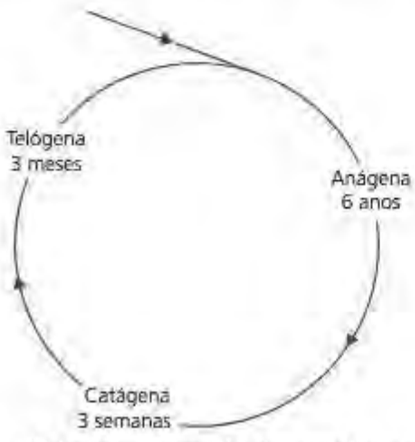


Figura 24-4 Ciclo de crescimento dos cabelos – couro cabeludo.

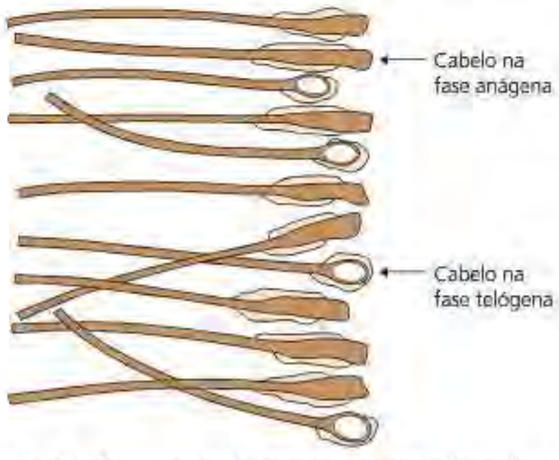


Figura 24-5 Preparação de tamponamento piloso demonstrando cabelos nas fases anágena e telógena.

AVALIAÇÃO DA QUEDA DE CABELOS

As causas de queda de cabelos (alopecia) são diversas. A maioria dos problemas observados pelo profissional deve-se a alterações no ciclo de vida do folículo piloso. As alopecias cicatriciais são devidas a outras causas. A classificação que é utilizada neste texto baseia-se primariamente na distribuição e na cicatrização (ou seja, localizada [em placas] *vs.* generalizada; e cicatrização *versus* não cicatrização). Uma abordagem sistemática para avaliação da queda de cabelos é resumida no Quadro 24-1 e na Tabela 24-1. A avaliação da mulher que se queixa que seus cabelos estão caindo em grandes quantidades é apresentada na Figura 24-6.

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CAPILAR

HISTÓRIA. Interrogue sobre o uso de substâncias químicas, restrição grave da dieta, suplementação de vitamina A e sintomas tireoidianos. Determine o momento de início e a duração da queda de cabelos. Surgimento abrupto de eflúvio telógeno está mais frequentemente relacionado a um evento específico. Os surgimentos graduais ou imperceptíveis são mais complicados e envolvem uma possível fase anágena encurtada, bem como um diagnóstico diferencial que inclui alopecia *areata*, alopecia androgenética e alopecias cicatriciais primárias difusas.

EXAME FÍSICO. Examinar a superfície do couro cabeludo e das hastes pilosas. Microscopicamente, examinar as extremidades pilosas e os diâmetros da haste. A densidade do cabelo pode ser reduzida até 50% antes que o adelgaçamento do cabelo torne-se clinicamente aparente; portanto, a observação é um método impreciso para avaliar a densidade e a queda.

TESTE DA TRAÇÃO DO CABELO. Para o teste da tração do cabelo, obter uma amostra de 3 cm acima do pavilhão auricular. Segure firmemente 20 a 40 fios de cabelo entre o polegar e o dedo indicador. Exerça uma tração lenta e constante para elevar discretamente o couro cabeludo, e deslize os dedos até as hastes pilosas. Deveriam ser extraídos menos de seis cabelos em forma de taco de golfe. Repetir a contagem no lado oposto da cabeça e em duas outras áreas. Examinar os bulbos pilosos.

CONTAGENS DIÁRIAS. O paciente coleta a perda de cabelos na primeira vez que penteia os cabelos de manhã e inclui essa perda durante a lavagem por 14 dias, guardando-os em sacos plásticos transparentes. O paciente conta os cabelos e anota o número presente nos sacos plásticos. Examinar os cabelos sob o microscópio para determinar se os bulbos são anágenos ou telógenos. Contagens diárias do número de fios perdidos não são necessárias se o teste de tração for positivo. É normal perder até 100 cabelos diariamente e de 200 a 250 cabelos no dia de lavar a cabeça com xampu. Caso a cabeça seja lavada diariamente com xampu, as contagens devem ser inferiores a 100.

LARGURA DA RISCA. Faça uma risca coronária com um pente sobre o vértice. Observe a largura da risca. Faça uma série de riscas paralelas sobre o vértice e compare visualmente o diâmetro da risca. Faça o mesmo sobre o couro cabeludo occipital e temporal. Compare visualmente os diâmetros da risca nas diferentes áreas anatômicas do couro cabeludo. A densidade dos cabelos é máxima na infância e diminui progressivamente com a idade. O cabelo é menos denso no vértice em ambos os gêneros, e o adelgaçamento aumenta com a idade.

EXAME DA HASTE PILOSA (TESTES DE CLIPE). Segure 25 a 30 fios de cabelo entre o polegar e o dedo indicador no nível da superfície do couro cabeludo. Corte o cabelo entre os dedos e o couro cabeludo. O cabelo imediatamente acima dos dedos é cortado e descartado. Coloque os cabelos imersos em uma lâmina microscópica úmida e cubra com outra lâmina. Avalie a estrutura e o diâmetro da haste pilosa. Existem muitas doenças taras que produzem anormalidades estruturais da haste, tais como *pili torti*, no qual o cabelo é torcido sobre seu eixo.

JANELA DE CRESCIMENTO DE CABELO. Selecionar uma área onde o cabelo não esteja crescendo e uma área que possa estar recoberta pelo cabelo remanescente. Corte o cabelo bem curto; então depile uma área de 2,0 cm^2. Ocluа a área com um curativo oclusivo e remova-o uma semana mais tarde, se houver suspeita de tricotilomania. O crescimento normal é 2,5 mm em uma semana e 1 cm em um mês. Esse teste prova ao paciente que o cabelo está crescendo.

ARRANCAMENTO DOS PELOS – TRICOGRAMA. Essa é uma técnica dolorosa, mas ainda é utilizada por alguns clínicos. Extraia abruptamente cabelos do couro cabeludo com um porta-agulhas com extremidade de borracha. Corte o excesso de cabelo a 1 cm das raízes, emerja os cabelos em uma lâmina microscópica úmida ou em placa de Petri e examine com uma lupa manual (Fig. 24-5).

Os pelos telógenos têm pequenos bulbos ovoides e não pigmentados e não contêm uma bainha radicular interna. Os pelos anágenos têm bulbos maiores, alongados e pigmentados (se o cabelo for pigmentado) com formato semelhante ao da ponta de uma vassoura, circundados por uma bainha radicular interna gelatinosa.

Existem doenças nas quais os fragmentos pilosos com bulbos ausentes são obtidos durante uma tração capilar. Os processos que interferem na divisão celular fazem com que a haste seja mal formada e, consequentemente, que tenha a maior probabilidade de quebrar sob tensão. Alopecia *areata*, terapia antimetabólica e pequenas doses de radiação ionizante interrompem a atividade

Quadro 24-1 **Abordagem Sistemática para Avaliação da Queda de Cabelos**

História	**Procedimentos diagnósticos**
Queda súbita *versus* gradual	Teste da tração do cabelo
Presença de doença sistêmica ou febre alta	Contagens diárias Largura da risca
Estresse físico ou psicológico recente	Tricotilomania
Exposição química ou farmacológica	Exame com hidróxido de potássio para fungos
Exame	**Biopsia do couro cabeludo**
Localizado *vs.* generalizado	**Provas hormonais**
Cicatricial *vs.* não cicatricial	
Inflamatório *vs.* não inflamatório	
Presença de tamponamento folicular	
Doença cutânea em outras áreas	

Tabela 24-1 Uma Ferramenta Simplificada para o Diagnóstico de Alopecia (Esse esquema irá diagnosticar 97% dos casos de alopecia)

Doença	Couro cabeludo	Padrão	Teste de tração	Laboratório	Tratamento
Perda difusa (não cicatricial)					
Eflúvio telógeno	Normal	Difuso	Telógeno aumentado	Específico para a doença	Específico para a doença
Alopecia *areata* difusa	Normal	Irregularmente difuso	Telógeno aumentado	—	Imunoterapia tópica
Alopecia androgênica (homens)	Normal	Hamilton (Fig. 24-7)	Negativo	—	Minoxidil Finasterida 1 mg Cirurgia
Alopecia androgênica (mulheres)	Normal	Ludwig (Fig. 24-8)	Negativo	Testosterona DHEAs	Minoxidil Anticoncepcionais orais Espirinolactona
Doenças sistêmicas (tireoide, deficiência de ferro, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite)	Normal na maioria dos casos	Difuso	Normal ou telógeno aumentado	Função tireoidiana Ferro / IBC ANA	Específico para a doença
Perda em placas (cicatricial)					
Lúpus eritematoso discoide	Atrofia, dispigmentação, tamponamento folicular	Em placas	Negativo	Biopsia	Esteroides intralesionais Hidroxicloroquina
Líquen plano pilar	Cabelos aprisionados em "ilhas"	Em placas	Negativo	Biopsia Imunofluorescência	Esteroides intralesionais Hidroxicloroquina
Alopecia fibrosante frontal	Pápulas perifoliculares avançando pelas margens	Desenvolve na linha de implantação frontal, estende-se em direção posterior	Negativo	Biopsia Imunofluorescência	O mesmo do líquen plano pilar
Pseudopelada	Cicatricial, não inflamatório	Padrão em "roído de traça"	Negativo	Biopsia Imunofluorescência	Esteroides tópicos Hidroxicloroquina
Alopecia cicatricial centrífuga central	Cicatricial em padrão localizado	Em placas sobre a coroa do couro cabeludo	Negativo	Biopsia	Evitar a tração dos cabelos
Foliculite decalvante	Pústulas na periferia Tecido esponjoso	Em placas	Negativo	Biopsia Imunofluorescência	Antibióticos
Celulite/Foliculite dissecante	Formação de abscesso	Difuso	Negativo	Biopsia, cultura	Antibióticos
Acne queloide	Pústulas e pápulas foliculares densas	Couro cabeludo da região occipital	Negativo	Biopsia, cultura	Antibióticos
Foliculite em tufos	Muitos cabelos se originam de um folículo gigante	Couro cabeludo da região occipital	Negativo	Biopsia	Antibióticos
Perda em placas (não cicatricial)					
Alopecia localizada	Normal	Em placas + cabelos em ponto de exclamação	Pode ser + nas margens	Crianças - Hidróxido de potássio	Esteroides intralesionais Minoxidil Antralina
Tinea capitis	Escamas ou pápulas ou pústulas	Em placas	Cabelos quebradiços	Hidróxido de potássio Cultura para fungos	Antibióticos antifúngicos por via oral
Alopecia por tração	± Cicatricial	Em placas, marginal	Cabelos quebradiços	—	Evitar
Tricotilomania	± Cicatricial, normal	Em placas com fios pequenos e duros	Geralmente negativo	—	Fluoxetina, outros Psicoterapia
Sífilis	Normal	Roído de traça	Aumento da fase telógena	RPR	Penicilina
Cabelos quebradiços	Normal	Em placas ou marginal	Cabelos quebradiços	—	—

AVALIAÇÃO DA QUEDA DE CABELOS

"Meus cabelos estão caindo em grande quantidade"

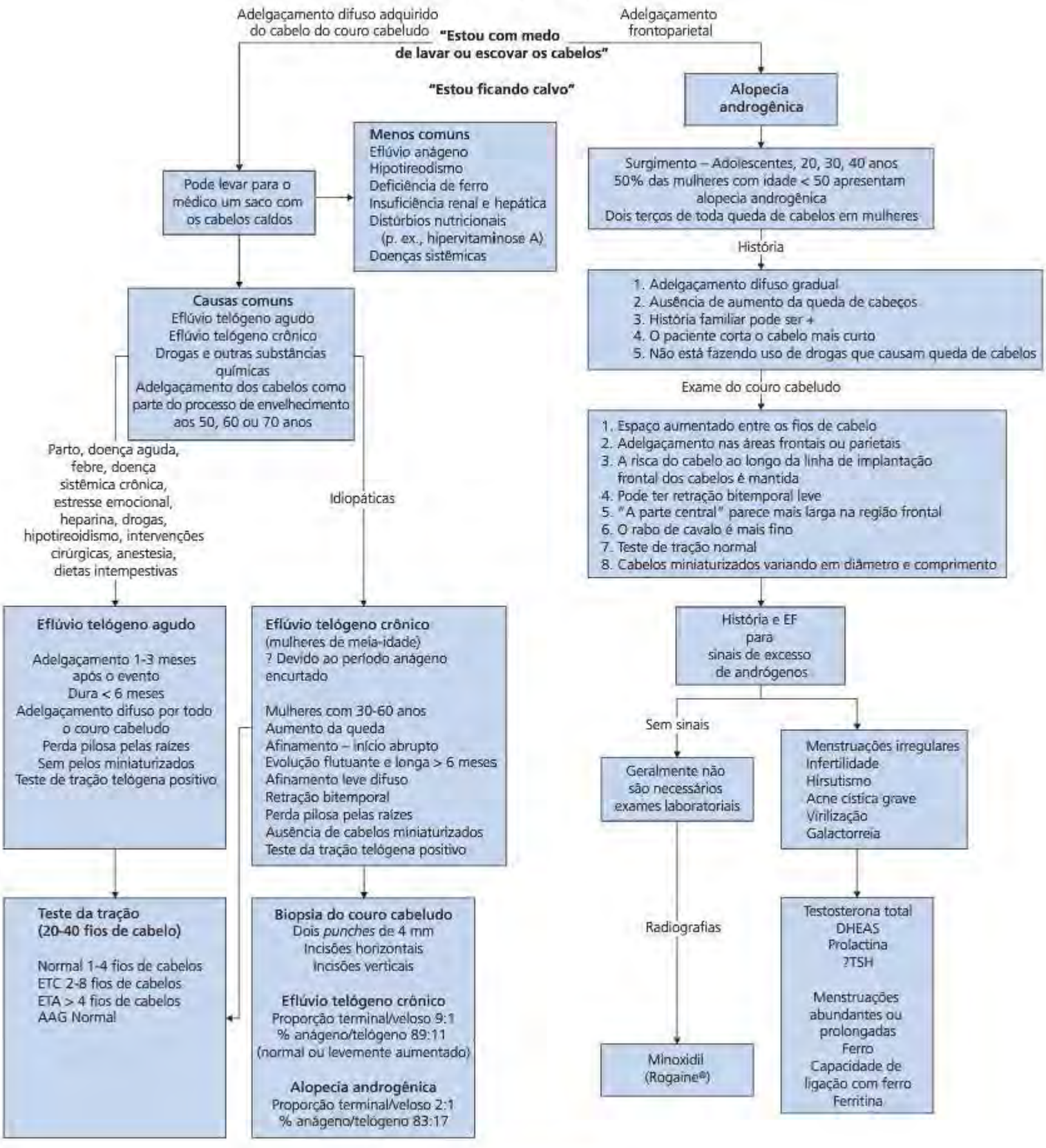


Figura 24-6

mitótica nas células que normalmente contribuem para o crescimento do pelo.

QUEDA GENERALIZADA DE CABELOS

A queda difusa de cabelos (Quadro 24-2 e Tabela 24-2) geralmente ocorre sem inflamação ou cicatrização. A queda afeta cabelos de todo o couro cabeludo em um padrão mais ou menos uniforme. O teste de tração do cabelo é importante para o diagnóstico diferencial.

EFLÚVIO TELÓGENO. Foi documentado que, em diversos eventos, a fase anágena termina prematuramente e faz com que um número anormalmente alto de cabelos normais entre na fase de repouso, ou telógena (Quadro 24-2). O folículo não está doente, mas teve seu relógio biológico zerado e passa por um processo de involução normal. Geralmente uma quantidade não superior a 50% dos cabelos do paciente é afetada. Cicatrização e inflamação estão ausentes. Os cabelos em repouso no couro cabeludo são mantidos por aproximadamente 100 dias, antes de serem perdidos; portanto a queda de cabelos telógenos deveria ocorrer aproximadamente 3 meses após o evento que determinou a cessação do crescimento dos cabelos normais.

Kligman explicou esse processo e identificou os vários eventos precipitantes (Quadro 24-2). As causas mais comuns são brevemente discutidas aqui. Febre alta devida a qualquer causa pode resultar em uma perda súbita difusa dos cabelos em forma de taco de golfe 2 a 3 meses mais tarde. A queda de cabelos começa abruptamente e demora aproximadamente 4 semanas. Os testes de arrancamento dos cabelos mostram uma quantidade de fios na fase telógena que varia de 30% a 60%. Pode-se esperar uma recuperação completa.

Foi documentado que traumatismos físicos e emocionais graves causam queda difusa de cabelos. Foi relatada a ocorrência de queda de cabelos 2 semanas após um traumatismo físico ou psicológico grave, mas, uma vez que esse é um período curto demais para a indução da fase telógena, a perda deve ter ocorrido por outro meca-

Quadro 24-2 **Queda de Cabelos**

GENERALIZADA*

Eflúvio telógeno
- Perda sanguínea aguda
- Parto
- Dietas intempestivas (baixo conteúdo de proteína)

Medicamentos
- Cumarínicos
- Heparina
- Propranolol
- Vitamina A

Febre alta
Hipotireoidismo e hipertireoidismo
Estresse físico (p. ex., cirurgia)
Fisiológico (p. ex., recém-nascido)
Estresse psicológico
Doença grave (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico)

Eflúvio anágeno

Agentes quimioterápicos para tratamento do câncer
Intoxicação
- Tálio (veneno para rato)
- Arsênico

Radioterapia

Em placas generalizadas

Sífilis secundária: alopecia com aspecto de "roído de traça"

LOCALIZADA†

Alopecia androgênica
- Padrão masculino
- Padrão feminino

Hirsutismo
Alopecia *areata*
Tricotilomania
Alopecia por tração
Alopecia cicatricial
- Defeitos de desenvolvimento: aplasia cutânea

Dano físico: queimaduras, pressão
Infecção
- Fúngica: quérion
- Bacteriana: foliculite, furúnculo
- Viral: herpes-zóster

Neoplasias
- Carcinoma metastático
- Carcinoma esclerosante de células basais

Outras
- Lúpus eritematoso
- Líquen plano
- Penfigoide cicatricial
- Esclerodermia

*Queda uniforme, difusa, mas muitos cabelos permanecem distribuídos aleatoriamente na área da queda.
†A maior parte ou todos os cabelos ausentes na área envolvida.

Tabela 24-2 Características que Diferenciam o Eflúvio Telógeno e o Eflúvio Anágeno

Apresentação clínica	Telógeno	Anágeno
Surgimento da descamação após a agressão	2-4 meses	1-4 semanas
Porcentagem de perda de cabelos	20-50	80-90
Tipo de perda de cabelos	Em forma de taco de golfe normal (bulbo branco)	Cabelos anágenos (bulbo pigmentado)
Haste pilosa	Normal	Estreitada ou fraturada

nismo. Alguns indivíduos podem apresentar um aumento da perda de cabelos causado por encurtamento idiopático da fase anágena (uma síndrome com fase anágena curta). Eles apresentam um aumento da queda de cabelos e uma redução do comprimento dos fios. Para cada redução de 50% na duração da fase anágena, existe uma duplicação correspondente dos folículos na fase telógena.

EFLÚVIO TELÓGENO CRÔNICO. O termo eflúvio telógeno crônico (ETC) refere-se a uma queda difusa de cabelos em todo o couro cabeludo e persiste por mais de 8 meses. Os pacientes têm perda de cabelos com um aumento da queda e adelgaçamento de surgimento repentino e com evolução flutuante. Existe adelgaçamento difuso de todo o couro cabeludo, frequentemente acompanhado de retração bitemporal. O ETC geralmente afeta mulheres com 30 a 60 anos de idade. Pode ser diferenciado do eflúvio telógeno agudo clássico por seu padrão evolutivo flutuante longo e pode ser diferenciado da alopecia androgênica por seus achados clínicos e histológicos. O ETC dura de 6 meses a 7 anos. O curso flutuante, longo, é diferente daquele observado no eflúvio telógeno agudo. A presença de 20% a 30% dos cabelos telógenos e de 15% a 35% de cabelos distróficos no tricograma (cabelos arrancados) confirma o diagnóstico. Uma biopsia pode dar respaldo ao diagnóstico, mas geralmente não é necessária. O ETC é diferenciado da alopecia androgênica pela distribuição e pelo tricograma e a realização de uma biopsia geralmente é desnecessária.

Os homens são tratados com solução de minoxidil a 5%. As mulheres na fase da pré-menopausa recebem prescrição de solução de minoxidil a 5% mais acetato de ciproterona (não disponível nos Estados Unidos), 50 mg do quinto ao 15º dia do ciclo menstrual, sempre tomados juntamente com etinil estradiol, 0,035 mg/dia. As mulheres na fase da pós-menopausa são tratadas com solução de minoxidil a 5% mais acetato de ciproterona, 50 mg/dia. Alternativas ao acetato de ciproterona, 50 mg/dia, poderiam ser a espironolactona, 50 a 100 mg/dia.

As biopsias confirmam o diagnóstico, mas geralmente não são necessárias. Amostras de biopsia por arrancamento de 2 a 4 mm são retiradas do meio ou da região parietal posterior do couro cabeludo. As amostras são seccionadas horizontal e verticalmente. Os achados são exibidos na Figura 24-6.

QUEDA DE CABELOS PÓS-PARTO. A porcentagem de folículos na fase telógena diminui progressivamente durante a gravidez, principalmente durante o último trimestre. A queda difusa de cabelos, mas principalmente na região frontotemporal, ocorre em um número significativo de mulheres, em 1 a 4 meses após o parto. A queda pode ser bastante significativa, mas a recuperação ocorre em menos de 1 ano. O crescimento de cabelos geralmente volta ao estado anterior à gravidez.

Quadro 24-3 **Medicamentos Provavelmente Associados a Eflúvio Telógeno**

Ácido aminossalicílico	Danazol
Acitretina	Enalapril
Anfetaminas	Levodopa
Bromocriptina	Lítio
Captopril	Metoprolol
Carbamazepina	Piridostigmina
Cimetidina	Propranolol
Coumadin (Varfarina sódica)	Trimetadiona

DROGAS. Drogas citotóxicas que afetam diretamente a proliferação de células da matriz capilar ocasionam uma queda de cabelos profunda, induzindo a um eflúvio anágeno. Um grande número de drogas provavelmente causa eflúvio telógeno. Essas drogas estão relacionadas no Quadro 24-3.

EFLÚVIO ANÁGENO. O eflúvio anágeno (Quadro 24-2 e a Tabela 24-2) é a queda repentina de cabelos dos folículos que estão em sua fase de crescimento. Uma agressão repentina ao aparelho reprodutivo folicular e metabólico deve ocorrer para a geração de um evento desse tipo. Agentes quimioterapêuticos para tratamento do câncer e radioterapia são capazes de causar uma agressão dessa natureza. As células da matriz e do córtex que se dividem rapidamente são afetadas. A agressão causa uma modificação na taxa de crescimento de cabelos, mas não converte o folículo em uma fase de crescimento diferente, como ocorre no eflúvio telógeno. Altas concentrações de antimetabólitos ou radiação levam todo o processo metabólico a dar um salto abrupto, e todo o cabelo e a raiz do cabelo são eliminados intactos. Os únicos cabelos que restam são aqueles que se encontram na fase telógena. Esses são mortos, presos no interior do canal piloso, e não são afetados por qualquer evento agudo. As células-tronco dos folículos pilosos são poupadas, por causa de seu ciclo lento, e elas geram um novo bulbo piloso. Agressões de intensidade menor diminuem a taxa mitótica do das células corticais e do bulbo, causando deformidade bulbar e estreitamento da haste pilosa inferior. Hastes pilosas enfraquecidas e estreitas são facilmente quebradas e são eliminadas sem os bulbos. Uma vez que 90% dos cabelos do couro cabeludo estão na fase anágena, um grande número de cabelos pode ser afetado. Pacientes que permanecem com 10% a 20% de seus cabelos após uma agressão quase certamente foram vítimas de um eflúvio anágeno. O uso tópico de minoxidil 2% não tem benefícios na prevenção da alopecia induzida por quimioterapia.

SÍNDROME DOS CABELOS ANÁGENOS FROUXOS. A síndrome dos cabelos anágenos frouxos (SCAF) é um transtorno capilar raro, familiar ou esporádico, que afeta crianças, mas pode ser observado em adultos. A proporção de mulheres para homens é 6:1. A SCAF é devida a uma ancoragem defeituosa da haste pilosa ao folículo, que faz com que o cabelo seja arrancado com facilidade e de modo indolor.

A SCAF pode resultar da queratinização prematura da bainha radicular interna, que produz uma adesão defeituosa entre a cutícula da bainha radicular interna e a cutícula da haste pilosa.

O paciente típico com SCAF é uma menina jovem, com cabelos loiros curtos, que não ficam compridos, mas a SCAF pode afetar crianças com cabelos escuros. Os sinais são: comprimento diminuído dos cabelos, aumento da queda dos cabelos e alteração da textura dos cabelos. Os pacientes podem ter cabelos escassos, que não ficam compridos, e ter placas de cabelos opacos e desobedientes. Outros apresentam apenas aumento da eliminação dos cabelos. A criança precisa de poucos cortes de cabelo, e eles são difíceis de cuidar. O exame mostra adelgaçamento difuso e placas irregulares, totalmente sem cabelo, atribuíveis à extração indolor traumática dos tufos de cabelos. Os cabelos são opacos, desobedientes ou desbotados. Até 300 fios de cabelos são eliminados diariamente. Na maioria dos casos, a síndrome é isolada, mas pode ocorrer em transtornos hereditários ou de desenvolvimento, incluindo coloboma, síndrome de Noonan e displasia ectodérmica hipo-hidrótica.

O exame microscópico mostra cabelos anágenos sem bainha. O bulbo frequente é deformado, e sua porção proximal frequentemente mostra uma cutícula decomposta visível. O teste de tração em crianças com SCAF mostra mais de 3 e, frequentemente, mais de 10 fios de cabelo anágenos frouxos. O teste de tração em crianças normais mostra um ou dois fios de cabelos anágenos frouxos. O tricograma revela pelo menos 70% de pelos anágenos frouxos. A maioria dos pacientes melhora com a idade.

QUEDA LOCALIZADA DE CABELOS

Alopecia androgenética em homens (padrão de calvície masculina)

A calvície nos homens não é uma doença, e sim uma reação fisiológica induzida por andrógenos em homens geneticamente predispostos. O padrão de herança é provavelmente poligênico. O adelgaçamento dos cabelos começa entre as idades de 12 e 40 anos, e aproximadamente metade da população expressa esse traço antes dos 50 anos de idade.

PADRÕES DE HAMILTON. A progressão e diversos padrões de queda de cabelos são classificados pelo sistema de classificação de calvície masculina de Hamilton (Fig. 24-7). A retração frontotemporal triangular ocorre normalmente na maioria dos homens jovens (tipo I) e em mulheres após a puberdade. O primeiro sinal de que uma pessoa está se tornando calva é o aumento da retração frontotemporal acompanhado de retração da porção frontal mediana (tipo II). Segue-se queda de cabelos em uma área redonda no vértice, e a densidade de cabelos diminui, algumas vezes rapidamente, sobre a parte superior do couro cabeludo (tipos III até VII).

FISIOPATOLOGIA. A alopecia androgênica é devida ao encurtamento progressivo dos ciclos anágenos sucessivos. Existem duas populações de folículos do couro cabeludo: folículos sensíveis aos andrógenos na parte superior da cabeça e folículos independentes de andrógenos nas partes laterais e posterior do couro cabeludo. Em indivíduos geneticamente predispostos, e sob a influência de andrógenos, folículos predispostos são gradualmente miniaturizados, e cabelos grandes, pigmentados (cabelos terminais) são substituídos por cabelos finos, despigmentados (cabelos velosos).

A inflamação circunda a área proeminente da bainha radicular externa. A inflamação pode lesar as células-tronco dos folículos, que resulta em uma diminuição na densidade dos folículos pilosos. Folículos pilosos ainda se encontram presentes, mas a suspensão de andrógenos ou o tratamento com minoxidil ou finasterida não resultam na conversão de folículos miniaturizados de volta a seu tamanho terminal.

Metabolismo andrógeno da pele. A testosterona é convertida para o composto mais potente diidrotestosterona pela 5α-redutase. As células da pele contêm 5α-redutase (tipos I e II). A enzima tipo I é encontrada nas glândulas sebáceas, e a enzima tipo II é encontrada nos folículos pilosos e na próstata. A testosterona e a diidrotestosterona atuam nos receptores andrógenos na papila dérmica. Elas aumentam o tamanho dos folículos pilosos em áreas dependentes de andrógeno, tais como a área da barba, durante a adolescência, mas mais tarde a diidrotestosterona se liga ao receptor andrógeno do folículo e ativa a transformação de folículos terminais grandes para folículos miniaturizados. A duração da fase anágena torna-se encurtada com os sucessivos ciclos dos cabelos, e os folículos tornam-se menores, produzindo cabelos mais curtos e mais finos. A alopecia androgênica não se desenvolve em homens com uma ausência congênita de 5α-redutase tipo II. A finasterida, que inibe a 5α-redutase tipo II, torna mais lenta ou reverte a progressão da alopecia androgênica.

Figura 24-7 Classificação de Hamilton de padrão masculino de calvície.



TRATAMENTO. A vontade de se submeter ao tratamento varia. Alguns homens aceitam o inevitável; outros consideram a calvície intolerável. O tratamento tópico (minoxidil), o tratamento por via oral (finasterida) e diversos procedimentos cirúrgicos encontram-se disponíveis. Os medicamentos podem aumentar os cabelos existentes e retardar o adelgaçamento no vértice e nas regiões frontais. Esses tratamentos não trazem benefício para homens que estão calvos ou para aqueles com retração bitemporal sem cabelos. Os benefícios são observados em 6 a 12 meses. O tratamento deve ser mantido indefinidamente. Se o tratamento for interrompido, os benefícios se perdem em 6 a 12 meses, e a densidade dos cabelos será igual a antes do tratamento. Pacientes que começam a ficar calvos em uma idade precoce são mais perturbados pelo problema e são tentados a consultar "especialistas" não médicos em clínicas de cabelos. Esses clínicos oferecem uma variedade de preparações tópicas, nenhuma das quais apresenta qualquer valor. Pacientes selecionados podem ser encaminhados para a realização de transplantes de cabelos, rotação de retalhos de cirurgia plástica ou para a colocação de perucas.

Minoxidil. O minoxidil foi desenvolvido para o tratamento da hipertensão arterial. Ele aumenta a duração da fase anágena, faz com que os folículos restantes cresçam e aumenta os folículos miniaturizados. Esses efeitos ocorrem somente em uma pequena quantidade de pacientes. Minoxidil a 2% (Rogaine®) e minoxidil a 5% (Extra Strength Rogaine®) encontram-se disponíveis como medicamentos de venda livre na forma de solução ou de uma preparação na forma de espuma. Marcas genéricas da solução a 2% estão disponíveis. Um mililitro de solução é aplicado duas vezes por dia, sendo espalhado levemente com um dedo. Um aplicador administra a medicação de modo adequado e efetivo. O minoxidil aumenta os cabelos não velosos. A reversão espontânea para o estado pré-tratamento ocorre em 1 a 3 meses após a interrupção do tratamento. Os candidatos ideais são homens com menos de 30 anos de idade que tenham apresentado a perda de cabelos há menos de 5 anos. As soluções produzem um aumento moderado nos cabelos nos couros cabeludos de homens e mulheres jovens, com queda de cabelos de leve a moderada, com a aplicação contínua duas vezes por dia, diariamente para manter o efeito. Em homens com alopecia androgênica, o uso tópico de minoxidil a 5% foi nitidamente superior ao uso tópico de minoxidil a 2% em relação ao aumento do recrescimento de cabelos, e a magnitude de seu efeito foi acentuada (recrescimento de cabelos 45% maior em comparação ao uso tópico de minoxidil a 2% na semana 48). PMID: 12796747.

Um estudo de 48 semanas em mulheres demonstrou que o uso tópico de minoxidil a 5% foi superior ao uso tópico de minoxidil a 2% na avaliação dos benefícios do tratamento feita pelo paciente. Nesse estudo, a aplicação tópica de minoxidil a 2% demonstrou que as diferenças na avaliação do crescimento dos cabelos feitas pelo paciente na semana 48 foram significativamente diferentes das com o placebo. PMID: 15034503 Um estudo de 48 semanas em homens encontrou um aumento médio de 12,7 cabelos por cm^2 com a plicação de minoxidil a 2% e de 18,5 com minoxidil a 5%. Um estudo demonstrou que o uso tópico de minoxidil a 2% causou aumentos pequenos, mas estatisticamente significativos, no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, do débito cardíaco e da massa ventricular esquerda. Foi relatada a presença de tontura e taquicardia com o uso da solução a 2%. Irritação local, coceira, secura e eritema podem ocorrer e são provavelmente atribuíveis ao veículo de álcool e propileno glicol. A medicação é aplicada sobre o couro cabeludo seco, duas vezes por dia. O cabelo não deve ficar úmido por pelo menos 1 hora após a aplicação. Aproximadamente em um terço desses pacientes há crescimento de cabelo que é suficientemente longo para ser cortado ou penteado. O crescimento dos cabelos é evidente em 8 a 12 meses. O minoxidil pode interromper ou retardar a progressão do padrão de calvície masculina. Em um grande estudo que avaliou o uso em longo prazo, notou-se que quase todos os pacientes gradualmente evitaram continuar o tratamento. As causas de interrupção na grande maioria dos pacientes foram o efeito estético insignificante e uma aversão a esse método de tratamento tópico. PMID: 17917938

Finasterida. A finasterida (Propecia® 1 mg) tomada diariamente é uma terapia por via oral efetiva para a alopecia androgênica em homens. Alguns médicos prescrevem finasterida (Proscar® 5 mg) e instruem os pacientes a dividir o comprimido de 5 mg em quatro partes iguais, com um dispositivo próprio. A redução do custo é considerável.

A alopecia androgênica (padrão masculino de queda de cabelos) é causada pela miniaturização dos folículos pilosos dependentes de andrógenos do couro cabeludo, com o nível de diidrotestosterona (DHT) no couro cabeludo sendo implicado como uma causa contribuinte. A finasterida bloqueia a 5α-redutase tipo II, que inibe a conversão de testosterona em diidrotestosterona e diminui as concentrações séricas e cutâneas de diidrotestosterona. Isso leva a uma diminuição adicional da velocidade de queda de cabelos, inibe a miniaturização dos folículos pilosos dependentes de andrógenos e melhora o crescimento e o peso dos cabelos em homens com alopecia androgênica.

Em homens com padrão masculino de queda de cabelos, a finasterida 1 mg/dia diminuiu a velocidade de progressão da perda de cabelos e aumentou o crescimento de cabelos em ensaios clínicos com duração de 2 anos. A terapia leva a uma diminuição adicional da velocidade da queda de cabelos.

A eficácia é evidente em um prazo de 3 meses de terapia. O medicamento produz aumentos progressivos nas contagens de cabelos em 6 e em 12 meses. O tratamento com finasterida por 4 anos leva a uma melhora continuada no peso dos cabelos. O peso dos cabelos aumentou proporcionalmente mais do que a contagem dos cabelos. PMID: 16781295 A finasterida é efetiva em homens com padrão masculino de queda de cabelos no vértice e queda de cabelos na área anterior/média do couro cabeludo. Pode não ser efetiva para homens com mais de 60 anos de idade, porque a atividade da 5α-redutase de tipo 2 no couro cabeludo pode não ser tão alta quanto em homens mais jovens.

Em mulheres na fase da pós-menopausa, com alopecia androgênica, a finasterida 1 mg/dia tomada por 12 meses não aumentou o crescimento de cabelos e nem diminuiu a velocidade de progressão do adelgaçamento dos cabelos. A finasterida é contraindicada em mulheres que estejam ou possam estar grávidas por causa do risco de a inibição da conversão da testosterona fetal em DHT comprometer a virilização de um feto masculino. Aproximadamente 20% a 30% dos homens não respondem ao medicamento. O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

EFEITOS COLATERAIS. Em ensaios clínicos, 4,2% dos homens relataram efeitos colaterais relacionados à disfunção sexual, os quais se resolveram após a interrupção e espontaneamente em muitos homens que optaram por permanecer em tratamento medicamentoso. Um estudo posterior mostrou que os efeitos colaterais sexuais são muito menos comuns do que relatados nos ensaios clínicos. A função sexual de todos os pacientes permaneceu estável durante o tratamento com 1 mg de finasterida. PMID: 15262698 Nenhum outro efeito adverso significativo relacionado ao tratamento com finasterida foi observado. Em homens com idade de 40 a 60 anos, 1 mg/dia de finasterida por 48 semanas reduz a concentração de antígeno prostático específico. PMID: 17196507 A finasterida é benéfica em mulheres com hirsutismo, mas a droga deve ser usada com cautela em mulheres, em virtude de seus potenciais efeitos feminilizantes em fetos do gênero masculino.

MINOXIDIL *VERSUS* FINASTERIDA. Um estudo demonstrou que minoxidil a 2% produziu uma melhora inicial mais rápida em casos de alopecia *areata* (AA) da região frontal mediana/vértice em até um terço dos pacientes tratados, enquanto a finasterida produziu resultados um pouco melhores com uma duração crescente do tratamento. Ambos os agentes são igualmente efetivos em deter a progressão de AA. PMID: 12975174

TRANSPLANTES DE CABELOS. Os transplantes de cabelos têm sido utilizados com sucesso por anos para restaurar os cabelos de maneira permanente. A idade não é um fator determinante. Os cabelos independentes de andrógenos das áreas lateral e posterior do couro cabeludo são usados. O cirurgião deve ter um senso de estética para desenhar adequadamente a linha de implantação anterior dos cabelos. Existem muitas técnicas usadas para coletar e implantar os enxertos. As técnicas estão constantemente mudando e melhorando.

REDUÇÃO DO COURO CABELUDO E RETALHOS. Uma excisão elíptica anterior-posterior do vértice do couro cabeludo calvo, com fechamento primário, pode fornecer um efeito de "cabelo instantâneo". O procedimento pode ser repetido a cada 4 semanas, até que as margens dos cabelos passem a convergir ou o tecido do couro cabeludo torne-se excessivamente delgado. Enxertos ou retalhos podem ser usados mais tarde para preencher qualquer espaço vazio remanescente. Alternativamente, diversos tipos de retalhos podem ser planejados pelo cirurgião criativo para preencher os espaços vazios.

APLIQUES DE CABELO. Os apliques de cabelo têm sido aprimorados pelo HAIRCLUB (www.hairclub.com) nos Estados Unidos. Eles criam uma matriz de fibras transparentes, entrecruzadas, adaptadas e modeladas à área de adelgaçamento do cliente. A matriz é porosa, permitindo que o couro cabeludo "respire". O cabelo novo é adicionado à matriz mecha a mecha, para recriar o modelo e o fluxo de cabelos do próprio cabelo do cliente. A matriz é então fundida ao cabelo em crescimento, remanescente do cliente, usando um adesivo médico chamado Polyfuse®. O cliente retorna ao HAIRCLUB para cortes de cabelo e para substituir o Polyfuse® a cada 5 semanas. Os clientes geralmente ficam satisfeitos com o processo e preferem essa opção a uma peruca.

Padrão feminino de alopecia androgenética suprarrenal

A queda de cabelos difusa, progressiva, crônica em mulheres com idade na faixa dos 20 aos 30 anos é uma queixa frequente. Essas mulheres, que geralmente têm um ciclo menstrual normal e não apresentam quaisquer anormalidades ao exame físico, têm sido classificadas como tendo "padrão masculino de calvície", um traço genético, e têm recebido alta sem qualquer avaliação. Estudos recentes demonstraram que algumas dessas mulheres têm níveis séricos aumentados de andrógeno suprarrenal sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) e um padrão distinto de alopecia da região central do couro cabeludo, que foi chamado de alopecia androgenética suprarrenal com padrão feminino.

O padrão masculino de calvície resulta em uma regressão gradual dos cabelos na região central do couro cabeludo e retração gradual da região frontotemporal, bem como uma redução gradual no diâmetro da haste pilosa nas áreas de queda de cabelos. Em contrapartida, a maioria das mulheres com alopecia difusa apresenta uma queda gradual dos cabelos na parte central do couro cabeludo, com retenção da linha de implantação normal dos cabelos, sem retração frontotemporal. Existe uma variedade de diâmetros de fios de cabelos anágenos. Com o avanço da idade, o adelgaçamento central torna-se mais acentuado; em contraste com o padrão masculino de calvície, persistindo uma franja de cabelos ao longo da linha frontal de implantação dos cabelos (Fig. 24-8). Em casos excepcionais, observa-se um curso similar ao que ocorre em homens, com retração frontotemporal profunda.

Tabela 24-3 Valores Laboratoriais para Avaliação de Alopecia Feminina Difusa

Parâmetro laboratorial	Padrão de alopecia feminina	Padrão de alopecia feminina com hirsutismo	Padrão de alopecia masculina (retração frontotemporal)
DHEA-S	Normal ou elevada	Normal ou elevada	Elevada
T	Normal	Normal ou elevada	Elevada
TeBG	Normal	Diminuída ou normal	Diminuída ou normal
T/TeBG prolactin*	Normal	Elevada	Elevada

DHEA-S, sulfato de desidroepiandrosterona; *T*, testosterona sérica normal; *TeBG*, globulina ligadora de testosterona-estradiol; *T/TeBG*, índice androgênico.
*Se elevado, suspeitar de doença hipofisária (p. ex., adenoma hipofisário secretor de prolactina).

ALOPECIA – PADRÃO FEMININO



Padrão de Ludwig. Evolução do tipo feminino de alopecia androgênica.



Alargamento da risca do cabelo é uma alteração inicial.



Alargamento mais extenso da risca do cabelo.



Queda difusa de cabelos sobre a coroa do couro cabeludo. A linha frontal de implantação de cabelos é preservada.

Figura 24-8

ACHADOS LABORATORIAIS. A pesquisa laboratorial de pacientes do gênero feminino com alopecia difusa, tanto com padrão feminino quanto masculino, é apresentada na Tabela 24-3. A avaliação laboratorial para alguns pacientes com alopecia androgênica deve incluir inicialmente a determinação dos níveis séricos de DHEA-S e de testosterona total, o nível de globulina de ligação testosterona-estradiol (TeBG) para a relação T/TeBG e os níveis séricos de prolactina.

TRATAMENTO. Em um estudo de 48 semanas que avaliou 381 mulheres com padrão feminino de queda de cabelos, o uso tópico de minoxidil a 5% aplicado duas vezes por dia demonstrou uma superioridade estatística maior em relação ao grupo que fez uso tópico de minoxidil a 2%, na avaliação dos benefícios do tratamento do paciente. A aplicação tópica de minoxidil a 2% mostrou que diferenças na avaliação do crescimento dos cabelos do paciente na semana 48 não apresentaram diferenças significativas em relação ao placebo. *PMID: 15034503*

Hirsutismo

O hirsutismo é definido como o excesso de pelos terminais que se manifestam em um padrão masculino (ou seja, pelos sexuais) em mulheres. O hirsutismo afeta 5% a 10% das mulheres. O diagnóstico diferencial é mostrado no Quadro 24-4.

HIRSUTISMO IDIOPÁTICO. Pacientes hirsutas com função ovulatória e níveis de andrógenos circulantes normais apresentam hirsutismo idiopático (HI). Uma história de menstruações regulares não é suficiente para excluir a presença de disfunção ovulatória, uma vez que até 40% das mulheres hirsutas com menstruações são anovulatórias. O excesso de pelos corporais é devido a uma sensibilidade aumentada da unidade pilossebácea a níveis plasmáticos normais de andrógenos. Essas mulheres podem ter um aumento do número de receptores andrógenos e um aumento da atividade da 5α-redutase. Essas pacientes respondem à terapia antiandrogênica ou à terapia inibidora da 5α-redutase (finasterida). Menos de 20% de todas as mulheres hirsutas têm HI.

Quadro 24-4 **Etiologia e Diagnóstico Diferencial para um Paciente que se Apresenta com Hirsutismo**

Escala de Ferriman-Gallwey
Índice de 8 a 15 – hirsutismo leve
50% apresentam condição idiopática*
50% apresentam níveis elevados de andrógenos
Hiperandrogenismo
Síndrome do ovário policístico – a maioria dos casos
Hiperplasia suprarrenal congênita não clássica – 2%
Tumores secretores de andrógenos – 0,2%; 50% são malignos
Sintomas de apresentação primária (não hirsutismo)
Síndrome de Cushing†
Hiperprolactinemia
Acromegalia
Disfunção tireoidiana
Hiperandrogenismo, resistência à insulina + acantose *nigricans*†
Hiperandrogenismo idiopático, leve – 8%

*Hirsutismo em um paciente com níveis normais de andrógenos e função ovariana normal (ovulação normal e ovários não policísticos ao ultrassom).
†Se os achados clínicos forem altamente sugestivos desses transtornos raros, testes bioquímicos adicionais podem ser necessários.

VIRILIZAÇÃO. A virilização é a combinação de hirsutismo com outros sinais de masculinização, tais como engrossamento da voz e o fato de tornar-se calva na região temporal (Quadro 24-5). A virilização pode ser o sinal de um tumor ovariano ou suprarrenal. A virilização é associada a um aumento acentuado da produção de andrógenos pelos ovários ou glândulas suprarrenais (ou ambos) e níveis acentuadamente aumentados dos andrógenos plasmáticos.

PELOS CORPORAIS. O número de pelos por unidade de área é determinado por fatores genéticos. Homens e mulheres mediterrâneos têm mais pelos corporais por unidade de área corporal do que os asiáticos. Os folículos pilosos cobrem o corpo inteiro, exceto os lábios, palmas das mãos e plantas dos pés. Existem dois tipos de folículos pilosos: velosos e terminais. No assim chamado "padrão sexual masculino", a maioria das mulheres tem alguns pelos terminais ao redor das aréolas, e essa pilificação também se estende do pube na linha mediana do abdome. Nas mulheres, o excesso de produção de andrógenos estimula os pelos velosos a se desenvolverem para pelos terminais pigmentados, grossos, compridos na maioria das áreas do corpo, exceto no couro cabeludo, onde os pelos terminais são convertidos em cabelos velosos, resultando em calvície. Mulheres nas quais ocorre o desenvolvimento de hirsutismo após a puberdade, principalmente se acompanhado por sinais de virilização tais como menstruações infrequentes ou ausentes, apresentam uma condição anormal e necessitam de avaliação adicional.

HIRSUTISMO NÃO É HIPERTRICOSE. Hipertricose é o crescimento excessivo de pelos em um padrão não sexual, que é estimulado por medicações como glicocorticoides, fenitoínas, minoxidil ou ciclosporina; ou existe como um componente hereditário.

Quadro 24-5 **Hirsutismo e Virilização – Achados Clínicos em Mulheres**

Hirsutismo: Crescimento excessivo de pelos em mulheres em nove principais sítios anatômicos sensíveis aos andrógenos:
Face
Tórax
Aréola
Linha alba
Parte inferior da região dorsal
Parte superior da região dorsal
Nádegas
Porção interna da coxa
Genitália externa
Virilização: A combinação de hirsutismo mais:
Acne e aumento na produção sebácea
Hipertrofia clitoriana
Diminuição no tamanho das mamas
Engrossamento da voz
Calvície frontotemporal
Aumento da massa muscular
Menstruações pouco frequentes ou ausentes
Aumento da libido
Hirsutismo
Transpiração com odor desagradável

DIRETRIZES GERAIS. Devem ser realizados testes para determinar a presença de níveis elevados de andrógenos em mulheres com hirsutismo moderado ou grave ou hirsutismo de qualquer grau quando de início súbito, rapidamente progressivo, ou associado a outras anormalidades tais como disfunção menstrual, obesidade ou clitorimegalia. A síndrome do ovário policístico (SOPC) é o diagnóstico mais provável em uma mulher com hirsutismo moderado ou grave e níveis elevados de testosterona. Mulheres que busquem a terapia são tratadas com medicação oral ou métodos de retirada de pelos, tais como a aplicação de *laser* ou fotoepilação. Contraceptivos orais são drogas de primeira linha. Deve-se acrescentar ao tratamento um antiandrógeno após 6 meses, caso se obtenha pouca resposta. A monoterapia antiandrogênica é utilizada apenas com uma anticoncepção adequada. Drogas redutoras dos níveis de insulina não são recomendadas.

Até 80% dos pacientes com hirsutismo têm SOPC, enquanto aproximadamente 10% apresentam hirsutismo idiopático ou hiperandrogenismo funcional inespecífico. Menos de 10% apresentam outros transtornos elencados no Quadro 24-4, como transtornos identificáveis específicos.

PATOGÊNESE DO HIRSUTISMO. O crescimento de pelos sexuais é dependente da presença de andrógenos. Os andrógenos induzem os folículos velosos em áreas sexuais específicas a se desenvolverem para pelos terminais, que são maiores e mais intensamente pigmentados. O hirsutismo é causado por um aumento na produção de andrógenos e/ou uma sensibilidade aumentada dos folículos pilosos aos andrógenos. Os pelos velosos são transformados de modo irreversível em pelos terminais em áreas da pele sensíveis aos andrógenos. A raça e a etnia são fatores importantes. As mulheres asiáticas têm pelos menos densos do que as mulheres leucodérmicas.

A testosterona é considerada o principal andrógeno circulante. É produzida pelos ovários e pelas glândulas suprarrenais. Os níveis de testosterona encontram-se em seu nível máximo no começo da manhã. A mensuração dos níveis de testosterona livre no plasma é mais sensível do que a dos níveis de testosterona total para detectar um excesso de produção de andrógenos.

DOCUMENTAÇÃO DO HIRSUTISMO. A presença de hirsutismo é determinada pelo sistema de classificação de Ferriman-Gallwey modificada (mFG, do termo em inglês) para hirsutismo. Esse sistema classifica o crescimento dos pelos entre 0 (ausência de pelos terminais) e 4 (crescimento extenso de pelos terminais) em nove diferentes sítios corporais (lábio superior, mento, tórax, parte superior e inferior da região dorsal, parte superior e inferior do abdome, braços e coxa) (Fig. 24-9).

Menos de 5% das mulheres melanodérmicas ou leucodérmicas em idade reprodutora têm um índice total superior a 7. Em uma mulher leucodérmica ou melanodérmica, diz-se que o hirsutismo está presente quando o índice mFG recai entre 6 e 8.

Medicações que causam hirsutismo incluem esteroides anabólicos ou androgênicos e o ácido valproico. Caso o hirsutismo seja moderado ou intenso, ou se o hirsutismo for acompanhado por

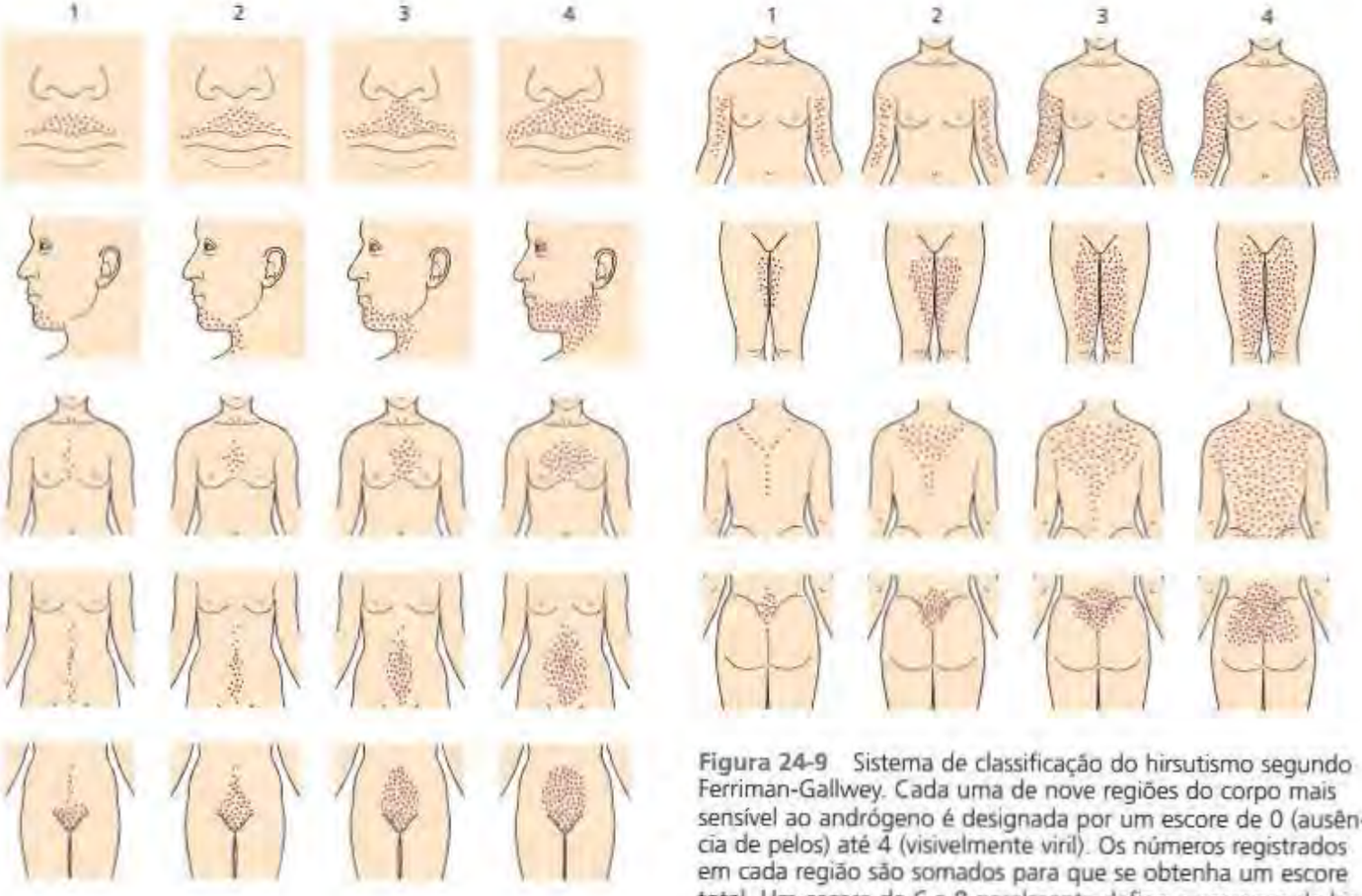


Figura 24-9 Sistema de classificação do hirsutismo segundo Ferriman-Gallwey. Cada uma de nove regiões do corpo mais sensível ao andrógeno é designada por um escore de 0 (ausência de pelos) até 4 (visivelmente viril). Os números registrados em cada região são somados para que se obtenha um escore total. Um escore de 6 a 8 geralmente define a presença de hirsutismo.

Quadro 24-6 **História e Exame Físico para um Paciente que se Apresenta com Hirsutismo**

História

- Curso cronológico do crescimento dos pelos
- Outros sintomas androgênicos
- História menstrual e reprodutora
- Sintomas de virilização*
- Mudança no tamanho das extremidades do paciente, mudanças no tamanho da cabeça ou mudanças no contorno corporal
- Medicamentos (p. ex., medicamentos androgênicos, irritantes cutâneos)
- Aspectos psicossociais
- História familiar (principalmente transtornos de excesso de andrógenos e/ou diabetes tipo 2)

Exame físico

- Classificação padrão do excesso de pelos no corpo (escore de Ferriman-Gallwey modificado)
- Pressão arterial
- Medidas antropométricas
- Pele: sinais de acne, alopecia androgênica ou acantose *nigricans*
- Sinais de virilização*
- Tireoide
- Evidências de galactorreia
- Massas suprarrenais ou ovarianas
- Características da síndrome de Cushing ou de acromegalia

*Características clínicas de virilização incluem hirsutismo, acne, alopecia androgênica, clitoromegalia, engrossamento da voz, aumento da massa muscular, atrofia das mamas e amenorreia.

Quadro 24-7 **Pesquisa Inicial em um Paciente que se Apresenta com Hirsutismo**

Exclusão dos transtornos relacionados
- Níveis de 17-hidroxiprogesterona basais ou após a estimulação
- Níveis de TSH
- Níveis de prolactina

Determinação de hiperandrogenemia bioquímica
- Níveis de testosterona total e de testosterona livre, níveis de sulfato de desidroepiandrosterona
- Índice de andrógenos livres (calculado como a proporção de testosterona total dividida pelo SHBG e multiplicado por 100)

Confirmação da função ovulatória
- Níveis de progesterona nos dias 20 a 22 do ciclo menstrual
- Ultrassonografia pélvica

SHBG, Globulina de ligação aos hormônios sexuais.

características que sugerem a presença de um transtorno subjacente, a possibilidade de níveis elevados de andrógenos deve ser excluída. Transtornos a serem considerados são neoplasias e endocrinopatias (SOPC é a mais comum). Mensurar o nível plasmático de testosterona no começo da manhã no quarto ao décimo dia do ciclo menstrual. O nível plasmático de testosterona total deve ser checado mais uma vez, juntamente com o nível de testosterona livre, se o nível plasmático de testosterona total estiver normal na presença de fatores de risco ou se houver progressão do hirsutismo apesar da terapia. A realização simultânea de testes para mensurar o nível de 17-hidroxiprogesterona pode ser indicada em indivíduos sob alto risco de hiperplasia suprarrenal congênita.

HISTÓRIA E EXAME FÍSICO. O surgimento de hirsutismo pré-puberal, com progressão com o passar dos anos, sugere a presença de transtornos funcionais como SOPC. A rápida progressão do crescimento de pelos terminais excessivos e sinais de virilização são indicações da presença de um tumor ovariano ou suprarrenal produtor de andrógenos (Quadro 24-6).

Determinar a existência de hirsutismo. O crescimento de pelos não desejados pode representar apenas uma predisposição étnica ou genética aumentada para crescimento de pelos na face. É importante estabelecer que o excesso de pelos é do tipo terminal e não velosos e que existe um padrão de distribuição masculino.

Avaliação laboratorial. As pesquisas iniciais são mostradas no Quadro 24-7. A ultrassonografia pélvica e os níveis de 17-hidroxiprogesterona podem ser solicitados para que se possa excluir a presença de transtornos relacionados. A determinação dos níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) e de prolactina é solicitada se estiver presente oligomenorreia ou amenorreia. Determinar os níveis de andrógenos para hirsutismo moderado a grave, ou nos casos de hirsutismo e disfunção menstrual. Níveis basais de testosterona total > 6,9 nmol/L (> 200 ng/dl) e de sulfato de desidroepiandrosterona > 18,9 nmol/L (> 7.000 ng/ml) sugerem a presença de um tumor ovariano ou suprarrenal produtor de andrógenos. Pacientes com esses tumores apresentam o início súbito e a progressão rápida de hirsutismo e a presença de virilização. Para um algoritmo detalhado ver *PMID: 16354894 e 18252793*

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO. A síndrome do ovário policístico (SOPC) é a causa mais frequente de infertilidade anovulatória e hirsutismo. É uma síndrome heterogênea que afeta 6% das mulheres em idade reprodutora. A etiologia é desconhecida. O surgimento ocorre em idade peripuberal. Há resistência à insulina, excesso de andrógenos e secreção anormal de gonadotrofinas. Estão presentes sinais e sintomas de níveis elevados de andrógenos, irregularidade menstrual e amenorreia.

Um defeito genético pode causar um aumento nas concentrações de andrógenos intraovarianos e a interrupção da ovulação. O ovário policístico é formado quando existe um estado anovulatório. Desenvolvem-se ovários policísticos aumentados bilateralmente, definidos pela presença de mais de oito folículos por ovário, com os folículos com diâmetro inferior a 10 mm. Esses achados são observados nos exames de ultrassom em mais de 90% das mulheres com SOPC, mas eles também estão presentes em até 25% das mulheres normais. Os níveis séricos de testosterona e de hormônio luteinizante (LH) encontram-se elevados nas mulheres afetadas. As mulheres se apresentam com irregularidades menstruais, infertilidade, além de acne e sintomas de hirsutismo por excesso de andrógenos. Algumas mulheres têm ciclos

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

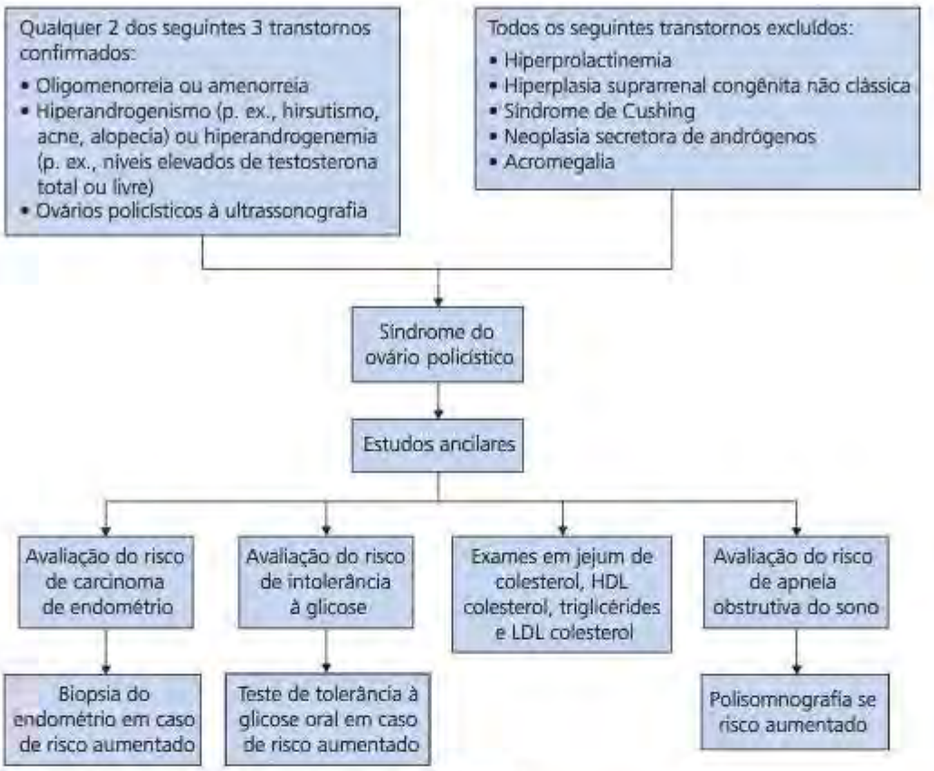


Figura 24-10

Tabela 24-4 Condições para Exclusão no Diagnóstico de Síndrome do Ovário Policístico

Condição	Hiperandrogenemia, hiperandrogenismo, ou ambos	Oligomenorreia ou amenorreia	DIFERENCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS	
			Clínicas	Hormonais ou bioquímicas
Hiperplasia suprarrenal congênita não clássica causada por deficiência da 21-hidroxilase	Sim	Não frequentemente	História familiar de infertilidade, hirsutismo, ou ambos: comum em judeus Ashkenazi	Níveis (basais) elevados de 17-hidroxiprogesterona pela manhã ou à estimulação
Síndrome de Cushing	Sim	Sim	Hipertensão, estrias, facilidade de formar hematomas	Níveis elevados de cortisol livre na urina de 24 horas
Hiperprolactinemia ou prolactinoma	Nenhum ou discreto	Sim	Galactorreia	Níveis plasmáticos elevados de prolactina
Hipotireoidismo primário	Nenhum ou discreto	Pode estar presente	Bócio pode estar presente	Níveis plasmáticos elevados de tirotropina e subnormais de tiroxina; os níveis de prolactina podem estar aumentados
Acromegalia	Nenhum ou discreto	Frequentemente	Aumento das extremidades, características grosseiras, prognatismo	Aumento nos níveis do fator de crescimento semelhante a insulina I
Insuficiência ovariana prematura	Nenhum	Sim	Pode estar associado a outras endocrinopatias autoimunes	Níveis plasmáticos elevados de hormônio foliculoestimulante e níveis normais ou subnormais de estradiol
Obesidade simples	Frequentemente	Não frequentemente	Diagnóstico de exclusão	Nenhum
Neoplasia ovariana ou suprarrenal virilizante	Sim	Sim	Clitorimegalia, hirsutismo extremo, ou padrão masculino de alopecia	Níveis plasmáticos de andrógenos extremamente elevados
Condição relacionada a drogas*	Frequentemente	De modo variável	Evidências fornecidas pela história	Nenhum

De *New Engl J Med* 352(12):1223-1226, 2005. *PMID: 15788499*

*Uma condição relacionada à droga é uma condição atribuível ao uso de andrógenos, ácido valproico, ciclosporina ou outras drogas.

menstruais normais. Sinais virilizantes, tais como clitoromegalia, engrossamento da voz, calvície temporal ou masculinização do hábito corporal, estão quase sempre ausentes. A obesidade está presente em até 70% das pacientes.

A SOPC está associada a hiperinsulinemia, resistência à insulina, um risco aumentado para o diabetes melito tipo 2, acantose *nigricans*, anormalidades lipídicas e hipertensão. A hiperinsulinemia pode ser a causa da superprodução de andrógenos ovarianos. O risco de câncer do endométrio é três vezes mais elevado em comparação com as mulheres normais.

Diagnóstico de SOPC. Na ausência de gravidez e em casos nos quais a amenorreia ou oligomenorreia tenha persistido por 6 meses ou mais sem um diagnóstico, uma história e um exame físico devem ser realizados, com atenção especial aos padrões de distribuição dos cabelos e uma pesquisa para acantose *nigricans*.

O diagnóstico de SOPC é primariamente clínico (Fig. 24-10). Muitas mulheres apresentam níveis elevados de testosterona, LH e de insulina de jejum e níveis reduzidos de globulina de ligação aos hormônios sexuais. As condições a serem excluídas no diagnóstico de síndrome do ovário policístico são apresentadas na Tabela 24-4.

As pacientes com hirsutismo e SOPC devem ser submetidas a uma avaliação e ao tratamento de todos os fatores de risco mostrados na Figura 24-10.

Tratamento da SOPC. Redução de peso, dieta e exercícios físicos são essenciais. Baixas doses de pílulas anticoncepcionais previnem a hiperplasia e o câncer do endométrio e tratam o hirsutismo e a acne. Os antiandrógenos podem ser associados a pílulas anticoncepcionais para o tratamento do hirsutismo (ver tratamento do hirsutismo na próxima seção).

Quadro 24-8 **Medicamentos Administrados por Via Oral para o Hirsutismo***

Anticoncepcionais orais

Antiandrogênicos

Acetato de ciproterona 50-100 mg/dia nos dias 5-15 do ciclo menstrual, com etinil estradiol 20-35 µg nos dias 5-25
Espironolactona 100-200 mg/dia [administrado em doses divididas (duas vezes por dia)]
Finasterida 2,5-5 mg/dia
Flutamida 250-500 mg/dia (dose alta), 62,5 a < 250 mg (dose baixa)

Glicocorticoides

Hidrocortisona 10-20 mg duas vezes por dia, diariamente
Prednisona† 2,5-5 mg todas as noites ou em dias alternados
Dexametasona 0,25-0,50 mg todas as noites

Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina de longa duração

Terapia associada

*Pelo menos 6 meses de tratamento são necessários para se obter uma resposta.
†Prednisona é preferível à dexametasona porque as doses podem ser tituladas com mais precisão, para evitar efeitos colaterais.

TRATAMENTO DO HIRSUTISMO (DIRETRIZES GERAIS)

Hirsutismo em pacientes obesos. O hirsutismo melhora com a perda de peso. Mulheres com hirsutismo têm ansiedade e depressão relacionadas com sua aparência, e isso precisa ser abordado pelo médico. Uma diminuição dos pelos com a terapia pode levar de 6 a 24 meses. Mulheres com SOPC podem ter infertilidade anovulatória, diabetes tipo 2 e um aumento no risco de doença cardiovascular e de câncer do endométrio. Observam-se a alteração da tolerância à glicose ou o diabetes tipo 2 em até 40% dos pacientes com SOPC.

Medicações orais. Consulte no Quadro 24-8 a relação das medicações orais utilizadas para tratar o hirsutismo. Os contraceptivos orais são o tratamento de primeira linha para pacientes com hirsutismo e SOPC. Eles controlam as alterações hiperandrogênicas da pele, regulam os ciclos menstruais e promovem a contracepção. Pode-se dar preferência aos anticoncepcionais orais que contenham progestinas antiandrogênicas (acetato de ciproterona e drospirenona).

Os antiandrógenos também podem ser usados como tratamento de primeira linha. Esses medicamentos têm potencial teratogênico e devem ser usados com contraceptivos orais. Os quatro antiandrógenos apresentados no Quadro 24-8 são igualmente efetivos. A associação de contraceptivos orais e antiandrógenos promove a contracepção, reduz o risco de sangramento menstrual irregular e suprime os níveis de andrógenos por um mecanismo diferente.

Os testes de função hepática são realizados antes de a paciente tomar contraceptivos orais e antiandrógenos. A função renal e os níveis séricos de potássio são mensurados quando a espironolactona é utilizada, principalmente em pacientes com diabetes ou hipertensão.

Os glicocorticoides e os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina de longa duração são utilizados como terapia de segunda linha em pacientes com hirsutismo grave que não respondam aos antiandrógenos.

Tratamento (medicações específicas). O tratamento consiste em terapia farmacológica ou na remoção direta dos pelos, ou em ambos. O hirsutismo é causado por níveis aumentados de andrógenos circulantes e pela resposta do folículo piloso aos andrógenos locais. As opções terapêuticas incluem (1) o uso de drogas que tem por alvo a ação ou a produção de andrógenos ou (2) a aplicação de *laser* e terapia de luz pulsada intensa (IPL), ou ambos.

Tabela 24-5 Seleção dos Métodos de Fotodepilação – Terapia a *laser* e por Luz Pulsada Intensa (IPL)

Cor da pele/cabelos	Escolha do aparelho de fotodepilação
Pele clara/cabelos escuros	Comprimento de onda relativamente curto
Pele escura/cabelos escuros	Comprimento de onda relativamente longo ou IPL
Cabelos claros/brancos	IPL + radiofrequência

Adaptado de *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1105-1120, 2008. Epub 2008 Feb 5. PMID: 18252753

MEDIDAS ESTÉTICAS. As medidas estéticas para o manejo do hirsutismo incluem a depilação com lâminas, o uso de agentes depilatórios químicos para dissolver o pelo, e métodos de depilação, tais como o uso de cera quente ou fria. Cicatrização, foliculite e hiperpigmentação podem ocorrer com o uso de cera quente ou fria. O clareamento com produtos contendo peróxido de hidrogênio e sulfatos ajuda a mascarar os pelos escuros. O clareamento pode causar irritação.

Creme de eflornitina. A eflornitina (Vaniqa®) tópica é um inibidor irreversível da ornitina descarboxilase, uma enzima que catalisa o passo limitador de velocidade para síntese poliamina folicular, que é necessário para o crescimento de pelos. A preparação tópica reduz a taxa de crescimento de pelos. Os resultados demoram aproximadamente 6 a 8 semanas, mas os pelos crescem novamente uma vez que o uso do creme tenha sido interrompido.

Fotoepilação. A redução dos pelos assistida por fonte de luz (fotoepilação) é efetiva. Os métodos incluem fontes de luz com *lasers* e não *lasers*, tais como a terapia de luz pulsada intensa (IPL).

Os folículos pilosos velosos podem permanecer e podem ser convertidos em cabelos terminais quando estiver presente um excesso de andrógenos, e isso explicaria por que muitas mulheres apresentam um novo crecimento dos pelos. Essas técnicas são especialmente efetivas nas mãos de terapêutas experientes, que são suficientemente agressivos para produzir resultados duradouros. O creme de eflornitina durante o tratamento pode produzir uma resposta mais rápida. O custo é um fator limitante significativo para muitos pacientes. Diferentes tipos de pele necessitam de abordagens diferentes (Tabela 24-5). Essas técnicas são mais efetivas do que a eletrólise.

TERAPIA FARMACOLÓGICA. A maioria das mulheres é tratada com contraceptivos orais. Os antiandrógenos têm potencial teratogênico. Portanto, a monoterapia com antiandrogênicos é evitada, a menos que seja utilizada contracepção. Reduzir farmacologicamente os níveis de insulina atenua tanto a hiperinsulinemia quanto a hiperandrogenemia. Contudo, drogas como a metformina mostraram-se ser menos efetivas do que os antiandrógenos.

Monoterapia com contraceptivos orais. Os contraceptivos orais contêm um estrógeno sintético, o etinil estradiol, em associação de uma progestina. A maioria dessas progestinas é derivada da testosterona e exibe graus leves de androgenicidade. Outras progestinas, incluindo o acetato de ciproterona (CPA) e a drospirenona, são estruturalmente não relacionadas à testosterona e atuam como antagonistas dos receptores de andrógenos. Os contraceptivos orais reduzem o hiperandrogenismo por supressão da secreção de LH (e, portanto, a secreção de andrógenos ovarianos) e da estimulação da produção hepática de globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHGB) (desse modo aumentando a ligação dos andrógenos no soro e reduzindo as concentrações séricas de andrógenos livres). As evidências de estudos que dão respaldo à efetividade dos contraceptivos orais são fracas.

Monoterapia com antiandrógenos. A espironolactona é um antagonista da aldosterona que exibe uma inibição competitiva do receptor de andrógenos que é dependente da dose e uma inibição da atividade da 5α-redutase. Estudos mostram que a espironolactona 100 mg/dia pode reduzir significativamente os índices de Ferriman-Gallwey. Os efeitos da espironolactona são dependentes da dose. A espironolactona é bem tolerada, mas apresenta uma associação dependente da dose e as irregularidades menstruais, a menos que também seja usado um anticoncepcional oral. A hiperpotassemia é rara. Pode causar diurese, hipotensão postural e tontura precocemente no tratamento. Os antiandrógenos podem causar pseudo-hermafroditismo masculino fetal, se utilizados durante a gravidez.

Acetato de ciproterona (CPA). O CPA não se encontra disponível nos Estados Unidos. Ele é um composto progestogênico com atividadade antiandrogênica que inibe os receptores de andrógenos e a atividade da 5α-redutase. O CPA suprime os níveis séricos de gonadotrofina e andrógenos. Em virtude de sua meia-vida longa, o CPA geralmente é administrado de um modo sequencialmente reverso. As doses de etinil estradiol (20 a 50 mg/dia) são administradas durante 3 semanas (dias 5 a 25), para garantir a presença de ciclos menstruais normais, e o CPA é administrado durante os primeiros 10 dias (dias 5 a 25) do ciclo. Doses de 50 a 100 mg/dia de CPA são frequentemente prescritas, até que o efeito máximo seja obtido, e então prescrevem-se doses mais baixas (tais como 5 mg/dia), para a manutenção dos resultados. O CPA também está disponível como um contraceptivo oral, em doses diárias mais baixas, de 2 mg de CPA com 35 μg de etinil estradiol. O CPA é geralmente bem tolerado, mas existem efeitos metabólicos dependentes da dose similares àqueles das doses mais altas de contraceptivos orais.

Finasterida. A finasterida é a terapia de segunda linha. A espironolactona é a droga preferida. A finasterida inibe a atividade da 5α-redutase tipo 2. A maior atividade da 5α-redutase observada no hirsutismo provavelmente envolve tanto as enzimas 5α-redutase tipo 1 quanto as do tipo 2. Portanto, a finasterida produz somente um efeito inibitório parcial. Não existem efeitos adversos importantes. A espironolactona 100 mg por dia pode ser mais efetiva do que a finasterida 5 mg por dia para o tratamento mais prolongado. A dose ideal de finasterida não foi determinada; 5 mg de finasterida parece ser a dose mais comumente utilizada, mas 7,5 mg podem ser mais efetivos. Doses de 2,5 e 5 mg podem ser igualmente efetivas.

Flutamida. A flutamida é a terapia de segunda linha. Ela não é utilizada para o manejo de rotina do hirsutismo. O potencial para hepatotoxicidade e seu alto custo limitam seu valor. A flutamida é um antiandrógeno puro, com uma inibição dose-resposta do receptor androgênico. Doses variando de 250 a 750 mg/dia são similares em eficácia à espironolactona 100 mg/dia e à finasterida 5 mg/dia. A dose mais frequentemente usada é 500 mg/dia; a dose de 250 mg/dia pode ser igualmente efetiva. Foi relatada a ocorrência de hepatotoxicidade resultando em insuficiência hepática e óbito. O efeito pode ser relacionado à dose; não foi observada a presença de hepatotoxicidade em meninas adolescentes e em mulheres que receberam flutamida 62,5 a 250 mg/dia ou em mulheres jovens recebendo até 375 mg/dia. Portanto, a dose mínima efetiva deve ser usada, e o paciente deve ser monitorado.

Terapia com glicocorticoides. Os glicocorticoides não são a terapia de primeira linha. Eles têm um potencial para efeitos

adversos significativos e são menos efetivos do que os antiandrógenos. Baixas doses de glicocorticoides reduzem a secreção de andrógenos suprarrenais, sem uma inibição significativa da secreção de cortisol. Infelizmente, a supressão da concentração sérica de testosterona não é ideal. Os glicocorticoides são usados para suprimir os andrógenos suprarrenais em mulheres com hiperplasia suprarrenal congênita clássica causada por deficiência da 21-hidroxilase (CYP21A2). Nesses pacientes, os glicocorticoides ajudam a prevenir o hirsutismo. Em mulheres com a forma não clássica de deficiência de CYP21A2, os glicocorticoides produzem indução da ovulação, mas seu papel no manejo do hirsutismo é menos evidente.

Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). A terapia com agonistas dos GnRH é a terapia de segunda linha. Não tem vantagens terapêuticas quando comparada com os contraceptivos orais e antiandrógenos. Apresenta custo elevado, e seu uso é complexo.

Alopecia *areata*

A alopecia *areata* (AA) é uma doença assintomática comum, caracterizada pelo surgimento rápido de queda de cabelos total em uma área bastante definida, geralmente arredondada. O diagnóstico é feito por observação. Qualquer superfície que possui pelos pode ser afetada. A causa é desconhecida. Uma interação entre os fatores genéticos e ambientais pode desencadear a doença. A alopecia *areata* é uma queda parcial dos cabelos do couro cabeludo, a alopecia total é queda de 100% dos cabelos do couro cabeludo, e a alopecia universal é queda de 100% dos cabelos do couro cabeludo e todos os pelos do corpo.

PREVALÊNCIA

A incidência de AA nos Estados Unidos situa-se entre 0,1% e 0,2% da população. Sessenta por cento dos pacientes apresentam-se com sua primeira área de falha na pilificação antes dos 20 anos de idade. A incidência familiar é 37% nos pacientes que tiveram sua primeira área de falha na pilificação até os 30 anos de idade e 7,1% nos pacientes que apresentaram essa ocorrência após os 30 anos de idade.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Observa-se um amplo espectro de comprometimento. A maioria dos pacientes relata a ocorrência súbita de uma a várias áreas de 1 a 4 cm de queda de cabelos no couro cabeludo, que pode ser facilmente ocultada cobrindo-se com os cabelos das áreas adjacentes. A pele é lisa e branca ou pode ter tufos curtos de cabelos. A haste pilosa na AA é fracamente formada



Placas redondas e ovais múltiplas de queda de cabelos.



O cabelo que cresce é branco.



Queda dos cílios e sobrancelhas é um achado comum.



Alopecia total. O cabelo cresce novamente por períodos curtos. O prognóstico para esse crescimento normal é desfavorável.

Figura 24-11 Alopecia *areata*.

e se quebra ao atingir a superfície (Fig. 24-11). Alguns pacientes queixam-se de coceira, sensibilidade ou uma sensação de queimação antes do aparecimento das áreas de falha na pilificação.

AA parece progredir como uma onda de folículos que entram prematuramente na fase telógena. O evento enfraquece ou estreita a haste pilosa, que continua a crescer antes que a fase telógena tenha se completado. A maior parte dos cabelos enfraquecidos fratura ao alcançar a superfície. Os cabelos afetados, que são frequentemente encontrados retidos na periferia de uma lesão, têm uma haste superior normal e uma base estreitada – cabelo em "ponto de exclamação".

O novo crescimento se inicia em 1 a 3 meses e pode ser seguido pela queda na mesma área ou em outras áreas. O cabelo novo geralmente é da mesma cor e textura, mas ele pode ser fino e branco. Ocasionalmente a cor branca permanece. Os cílios, a barba (Fig. 24-12) e, raramente, outras partes do corpo podem ser envolvidos. A queda total de cabelos do couro cabeludo (alopecia total), observada mais frequentemente em pessoas jovens, pode ser acompanhada de ciclos de crescimento e queda, mas o prognóstico para o um novo crescimento em longo prazo é ruim. A queda de pelos do corpo (alopecia universal) é muito rara.

IMPLICAÇÕES PSICOLÓGICAS. O cabelo representa um papel importante na aparência e na autoimagem do indivíduo, e a queda repentina de cabelos com um padrão bizarro é psicologicamente dolorosa. Ela afeta a qualidade de vida e limita a liberdade social. As pessoas afetadas entendem a queda parcial de cabelos como uma calvície e temem a queda total de cabelos. A aparência é chocante, e a imagem do paciente atrai olhares curiosos.



Figura 24-12 Alopecia *areata*. A região da barba é a segunda região mais comum a ser afetada.

A AA é devastadora para a consciência de autoimagem dos adolescentes. Os pacientes fazem tentativas de esconder as áreas de calvície cobrindo-as com cabelos compridos das áreas adjacentes. As pessoas com queda extensa que não podem disfarçar as falhas de modo adequado podem usar estratégias para esconder a falha ou podem utilizar uma peruca. Uma rede de grupos de apoio nos Estados Unidos está disponível para ajudar as pessoas a lidar com medos, isolamento e preocupações. A National Alopecia Areata Foundation (www.naaf.com) fornece folhetos informativos, notícias periódicas, pesquisas, atualizações, fontes de próteses de couro cabeludo, *videotapes* para estudantes e a localização dos grupos de apoio, além de realizar uma conferência anual para ajudar pacientes a lidar com a condição. O médico pode fornecer apoio continuado para esse difícil problema.

ALTERAÇÕES UNGUEAIS. A distrofia ungueal pode ser associada a AA. A incidência é 10% a 66%. A formação de fóssulas com um padrão irregular, ou em filas longitudinais ou transversas organizadas e estriações longitudinais, pode resultar em uma aparência de lixa d'água observada em uma ou em todas as unhas de alguns pacientes com AA (Fig. 24-13). A distrofia precede, coincide ou ocorre após a resolução da AA.

PROGNÓSTICO. O curso é imprevisível; a recuperação pode ser completa ou parcial. A presença de vários episódios de queda e crescimento sucessivo é típica dessa condição. O prognóstico para o crescimento sucessivo permanente total, em casos com comprometimento limitado, é excelente. A maior parte dos pacientes apresenta um total crescimento sucessivo dos cabelos em um prazo de 1 ano sem tratamento; 10% desenvolvem doença crônica e podem nunca voltar a exibir um novo crescimento dos cabelos. Pacientes com uma história familiar de AA, jovens no momento inicial, portadores de doenças imunes, distrofia ungueal, atopia e queda de cabelos extensa têm um prognóstico desfavorável.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. O diagnóstico diferencial inclui tricotilomania e eflúvio telógeno. Em casos de tricotilomania, existem cabelos curtos e quebradiços. Uma biopsia com um *punch* de 4 mm pode ser necessária. A queda de cabelos ocorre em todo o couro cabeludo com eflúvio telógeno. A alopecia difusa ou com aspecto em "roído de traça" da sífilis secundária pode ser confundida com a AA.



Figura 24-13 Formação de fóssulas superficiais da unha ocorre em alguns pacientes com alopecia *areata*.

ETIOLOGIA. A etiologia é desconhecida. Os fatores genéticos são importantes. Existe uma incidência mais elevada de uma história familiar em pacientes com AA. A presença de estresse frequentemente é citada. Um estudo concluiu que existem poucas evidências de que o estresse emocional desempenhe um papel significativo na patogênese da AA.

FATORES IMUNOLÓGICOS. AA pode ser uma doença autoimune mediada por linfócitos T direcionados aos folículos pilosos. Existem associações entre AA e transtornos autoimunes. Foi relatada uma incidência de 8% a 11,8% na frequência de doença tireoidiana. Pacientes com AA têm uma prevalência aumentada de anticorpos antitireoidianos e microssomais tireoidianos. Pacientes com AA têm uma incidência quatro vezes maior de apresentar vitiligo. O significado desses achados é desconhecido.

PATOLOGIA. Um infiltrado linfocítico peritubular ("enxame de abelhas") com ausência de cicatriz é característico. A inflamação folicular aguda ataca o bulbo piloso na gordura subcutânea. Essa inflamação termina o estágio anágeno, forçando o folículo a evoluir para o estágio catágeno. Uma vez que a área abaulada é poupada, um novo bulbo piloso e sua haste pilosa crescem no início do estágio anágeno, desde que a inflamação tenha regredido ou tenha sido controlada com glicocorticoides.

TRATAMENTO. Os tratamentos controlam, mas não curam, e não impedem a disseminação da AA. Os tratamentos, de acordo com a idade e a gravidade, são apresentados nos Quadros 24-9 e 24-10.

Observação. Pode-se assegurar à maioria dos pacientes com algumas poucas áreas de queda de cabelos que o prognóstico para crescimento sucessivo é excelente. Caso exista grande ansiedade ou se as áreas calvas não puderem ser ocultadas, deverá ser considerado o tratamento com injeções intralesionais.

Esteroides tópicos. Os esteroides tópicos são de pouco valor.

Injeções intralesionais. As injeções intralesionais de corticosteroides são a terapia de primeira linha para pacientes com comprometimento do couro cabeludo inferior a 50%. O crescimento sucessivo é observado em 4 a 8 semanas. Repetir as injeções a cada 4 a 6 semanas. A atrofia ocorre com volumes e concentrações maiores de triancinolona e com injeções que sejam excessivamente superficiais. Crianças com menos de 10 anos de idade podem não tolerar a dor. Interrompa o tratamento caso não haja resposta após 6 meses de tratamento. As injeções intralesionais de esteroides não alteram o curso da doença, e os cabelos podem voltar a cair.

Minoxidil (solução tópica). Minoxidil (Rogaine® solução a 5%) deve ser aplicado duas vezes por dia, diariamente. A concentração a 5% é mais efetiva. A resposta é variável. O crescimento sucessivo dos cabelos ocorre em 20% a 45% dos pacientes com 20% a 99% de comprometimento do couro cabeludo. A resposta é lenta e necessita de meses de tratamento. O crescimento sucessivo inicial de cabelos geralmente é observado após 12 semanas.

Quadro 24-9 **Tratamento para Pacientes com Alopecia *Areata* de Acordo com a Idade e a Gravidade da Condição**

Pacientes < 10 anos de idade

Solução tópica de minoxidil a 5%, glicocorticoide tópico ou ambos
Antralina (contato curto)*

Pacientes > 10 anos de idade

< 50% do couro cabeludo afetado
- Glicocorticoide intralesional, solução tópica de minoxidil a 5%, ou ambos, com ou sem glicocorticoide de uso tópico
- Antralina (contato curto)*

> 50% do couro cabeludo afetado
- Solução tópica de minoxidil a 5%, com ou sem glicocorticoide de uso tópico
- Imunoterapia tópica
- Antralina (contato curto)*
- Glicocorticoide oral
- Prótese do couro cabeludo

Afeta as sobrancelhas e a barba

Glicocorticoide intralesional, solução tópica de minoxidil a 5%, ou ambos

De Price VH: *New Engl J Med* 341, 1999. PMID: 10577120
*Deixa-se a antralina em contato com o couro cabeludo durante 20 a 60 minutos.

O minoxidil não altera o curso da doença, e o uso contínuo é necessário para que o crescimento se mantenha. A antralina e o dipropionato de betametasona aumentam a eficácia da solução de minoxidil. A antralina é aplicada 2 horas após a segunda aplicação de minoxidil. O creme de dipropionato de betametasona é aplicado duas vezes diariamente, 30 minutos após cada utilização do minoxidil. Esses tratamentos não são efetivos para o manejo da alopecia total/universal.

Antralina. A antralina resulta em um crescimento sucessivo de cabelos em 20% a 25% dos pacientes. Não é necessário provocar irritação, e a terapia com pouco contato é efetiva. Os efeitos colaterais incluem irritação, escamação, foliculite e linfadenopatia regional. Deve-se proteger a pele tratada da exposição solar. A antralina pigmenta temporariamente a pele. Pode ter um efeito imunomodulador inespecífico. O tratamento é seguro e pode ser considerado para casos refratários. A terapia que associa minoxidil a 5% mais antralina a 0,5% é mais efetiva do que quando cada droga é usada com um agente único. O crescimento de fios de cabelo novo é observado em um prazo de 3 meses. A antralina é uma boa escolha para crianças.

Imunoterapia tópica. A imunoterapia tópica com sensibilizadores de contato é o tratamento mais efetivo para AA grave e crônica. O mecanismo não é nítido, mas provavelmente apresenta um efeito imunomodulador. Tem-se utilizado o dinitroclorobenzeno (DNCB), a difenilciclopropenona (DPCP) e o dibutilester do ácido esquárico (SADBE). A taxa de sucesso nas mãos mais experientes é de aproximadamente 60% em pacientes com 25% a 99% de envolvimento do couro cabeludo. Essa não é a terapia de rotina e não está disponível em alguns centros de ensino.

Quadro 24-10 **Métodos de Tratamento Sugeridos para a Alopecia *Areata***

Glicocorticoide intralesional

Todos os sítios

O composto preferido é o acetonido de triancinolona (10 mg/ml), administrado com uma seringa de 3 ml, com uma agulha com 1 ½ polegada e calibre 30. Concentrações de 2,5 a 8 mg/ml também podem ser usadas; 2,5 mg/ml é usada para a área da barba e sobrancelhas. Injetar 0,1 ml ou menos na mesoderme em múltiplos sítios distantes 1 cm um do outro; não deixe formar bolhas, nem injete no tecido subcutâneo. Repetir a cada 4 a 6 semanas; caso ocorra atrofia da pele, não reinjetar o sítio afetado até que a atrofia apresente resolução. Opcionalmente, pode-se utilizar uma anestesia tópica: aplicar uma mistura de lidocaína a 2,5% e prilocaína a 2,5% (creme EMLA) na forma de uma camada espessa sobre a pele intacta e cobrir com curativo oclusivo por uma hora, antes da administração das injeções; remover o creme imediatamente antes das injeções.

Couro cabeludo

A dose maxima é 20 mg por sessão. Quando mais de 50% do couro cabeludo tiver sido afetado, injetar somente os sítios selecionados.

Sobrancelhas

A dose máxima é 1,25 mg por sessão, injetado no interior da mesoderme de cada sobrancelha, em cinco ou seis sítios (para um total de 2,5 mg para ambas as sobrancelhas).

Barba

A dose máxima é 7,5 mg por sessão.

Solução tópica de minoxidil a 5%.

Couro cabeludo e barba

A dose máxima é 1 ml por aplicação. Aplicar nos sítios afetados, duas vezes por dia. Espalhar a solução com os dedos. Lavar as mãos após a aplicação. Esse tratamento não é efetivo para pacientes com queda total (100%) do cabelo.

Sobrancelhas

Com um dedo, realizar duas aplicações em cada sobrancelha, duas vezes por dia, usando um espelho para garantir uma colocação com precisão. Segurar uma bola de algodão sobre o olho, para proteção. Lavar as mãos a seguir.

Antralina (contato curto)*

Aplicar 0,5% a 1% de creme de antralina no couro cabeludo afetado, uma vez por dia. Deixar agir durante 20 a 30 minutos, todos os dias, durante 2 semanas, e então por 45 minutos, diariamente, por 2 semanas, até um máximo de 1 hora diariamente. Lavar as mãos em seguida, e evitar que a antralina caia nos olhos.

Remover do couro cabeludo com óleo mineral; então lavar a área com água e sabão. Não usar nas sobrancelhas e nem na barba. Alguns pacientes toleram a aplicação mantida durante toda a noite.

Glicocorticoide tópico

Aplicar duas vezes por dia.

Imunoterapia tópica

Usar difenciprona ou o dibutil-éster do ácido esquárico para induzir a sensibilização de contato. Para a sensibilização inicial, aplicar solução a 2% do alérgeno de contato selecionado, em acetona, até uma área de 4 cm2 em um lado do couro cabeludo. Após a sensibilização inicial, aplicar solução diluída do alérgeno de contato, semanalmente, à mesma metade do couro cabeludo, em duas camadas. Tanto para a aplicação de sensibilização quanto para as aplicações semanais subsequentes, o paciente deve eliminar o alérgeno, lavando a cabeça depois de 48 horas. Ajustar a concentração de alérgeno, de acordo com a resposta ao tratamento da semana anterior. Respostas desejadas incluem prurido leve, eritema e escamação.

Concentrações de alérgenos que provocam respostas variam de 0,0001%, 0,001%, 0,01%, 0,025%, 0,05%, 0,1%, 0,25%, 0,5% e 1,0% até 2,0%. Após o crescimento de o cabelo ter sido estabelecido no lado tratado (em 3 a 12 meses), então ambos os lados do couro cabeludo serão tratados. Aplicar sensibilizador de contato com aplicador de madeira, com a extremidade com uma quantidade generosa de algodão (o médico ou a enfermeira que estiver fazendo as aplicações semanais do tratamento deve usar luvas). Para minimizar os efeitos colaterais, recomenda-se que o alérgeno seja aplicado em um consultório médico e não seja dado para o paciente usar em casa.

Glicocorticoides orais

Alopecia *areata* ativa, extensa ou com rápida disseminação

Para pacientes com peso > 60 kg, o tratamento recomendado é 40 mg de prednisona oral, por dia, por 1 semana; a seguir, 35 mg por dia, por 1 semana; 30 mg por dia, por 1 semana; 25 mg diariamente, por 1 semana; 20 mg por dia, por 3 dias; 15 mg por dia, por 3 dias; 10 mg por dia, durante 3 dias; e 5 mg por dia, durante 3 dias. A prednisona pode ser usada na forma de solução tópica de minoxidil a 5%, duas vezes por dia, diariamente, e injeções intralesionais de acetonida de triancinolona, administrada conforme descrito anteriormente, a cada 4 a 6 semanas. A terapia tópica deve ser repetida duas vezes por dia, com ou sem injeções intralesionais a cada 4 a 6 semanas, após a dose de prednisona ser titulada.

Alopecia *areata* ativa, menos extensa

Vinte miligramas de prednisona oral devem ser administrados diariamente ou em dias alternados; a dose deve ser titulada lentamente, em aumentos de 1 mg, após a condição se tornar estável.

*Antralina é deixada sobre o couro cabeludo durante 20 a 60 minutos.
Adaptado de Price VH: *New Engl J Med* 341, 1999. PMID: 10498493

Corticosteroides sistêmicos. Os corticosteroides sistêmicos são efetivos, mas raramente usados. Os efeitos colaterais, a alta taxa de recidiva, os longos períodos de tratamento e a incapacidade de alterar o prognóstico limitam seu uso. Pacientes adultos jovens com doença ativa afetando mais de 50% do couro cabeludo são os melhores candidatos. Foram relatados resultados desfavoráveis em longo prazo para casos de *alopecia areata* grave em crianças tratadas com pulsoterapia com altas doses de corticosteroides. PMID:1827946 Um tratamento titulado por 6 semanas com prednisona resultou em 25% de crescimento sucessivo de cabelos em 30% a 47% dos pacientes com AA leve a extensa, alopecia total ou alopecia universal, com efeitos colaterais previsíveis e transitórios. Pacientes com AA de surgimento recente (menos de 1 ano) e uma superfície calva superior a 30% do couro cabeludo foram tratados com 250 mg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos. Um outro estudo usando as mesmas doses dá suporte a esses achados. PMID:18205838 O curso do episódio vigente de AA foi interrompido em oito pacientes. No seguimento de 6 meses, um crescimento sucessivo de 80% a 100% das superfícies calvas foi observado em seis pacientes.

Ciclosporina. A ciclosporina por via oral é efetiva para o tratamento da AA. Contudo, os efeitos colaterais, a alta taxa de recorrência e os longos períodos de tratamento limitam o uso dessa droga.

Apliques de cabelo e perucas. Consultar a seção de tratamento para alopecia androgênica em homens. Perucas de alta qualidade estão disponíveis.

Tricotilomania

A tricotilomania (TTM) é um transtorno crônico do controle do impulso caracterizado por puxar os cabelos de modo repetitivo, resultando em alopecia. Outros autores consideram que essa condição deve ser classificada mais adequadamente como um transtorno no espectro obsessivo-compulsivo.

Existe uma tensão aumentada imediatamente antes de puxar ou ao tentar resistir ao comportamento. Sentimentos de prazer, gratificação ou alívio ao arrancar o cabelo são característicos.

PREVALÊNCIA. As taxas de prevalência variam de 0,6% a 13%. Esse hábito ou tique nervoso consciente ou subconsciente é mais comumente realizado por crianças pequenas, adolescentes e mulheres. Muitas crianças apresentam uma forma autolimitada, benigna de puxar os cabelos. A idade média de início é 11 a 13 anos. A proporção entre mulheres e homens é de 2,5:1. Foi documentada uma prevalência aumentada em adultos com ansiedade e com transtornos afetivos.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS. O cabelo é torcido ao redor dos dedos e tracionado ou esfregado até ser extraído ou quebrado. O sítio favorito é a região frontoparietal do couro cabeludo facilmente alcançada, mas qualquer área do couro cabeludo ou das sobrancelhas e cílios pode ser vítima desse transtorno (Fig. 24-14). A área afetada tem uma margem angulada irregular, e a densidade do cabelo é grandemente reduzida; mas o sítio nunca é calvo, como na alopecia *areata*. Vários cabelos curtos, quebrados de comprimentos variáveis são aleatoriamente distribuídos no sítio envolvido. O cabelo que cresce além de 0,5 a 1 cm pode ser seguro pela ponta dos dedos pequenos e extraído (Figs. 24-15 e 24-16).

MANIFESTAÇÕES PSIQUIÁTRICAS. O sintoma pode primeiro se manifestar durante períodos inativos na sala de aula, enquanto assiste televisão ou na cama, enquanto espera para pegar no sono. Os pais raramente observam o comportamento. Em muitas crianças, a tricotilomania é desencadeada por hospitalizações ou intervenções médicas, problemas domésticos ou dificuldades na escola. Casos também ocorrem com competição entre



Figura 24-14 Tricotilomania. A retirada dos cílios pode produzir uma apresentação clínica que é idêntica à alopecia *areata*.



Figura 24-15 Cabelo foi retirado manualmente de uma região ampla do couro cabeludo. Não há inflamação ou cicatriz.



Figura 24-16 Diversos pelos curtos encontram-se distribuídos aleatoriamente no sítio envolvido.

irmãos, um relacionamento perturbado entre os pais e a criança e por retardo mental. A comorbidade com transtornos de ansiedade e humor e em pacientes com uma doença depressiva primária aumenta em incidência, com a tricotilomania que se origina durante a adolescência e na vida adulta. Alguns psiquiatras classificam-na como um transtorno obsessivo compulsivo em adultos.

A evolução é crônica, com remissões e exacerbações. Os pacientes podem gastar uma a 3 horas por dia tracionando o cabelo, resultando em intensa queda de cabelos, sofrimento e deterioração das relações de trabalho e sociais produtivas. A vergonha é um componente proeminente. Os indivíduos com mania de puxar os cabelos têm medo de ser descobertos e evitam consultas a locais de cuidados de saúde e se preocupam em serem julgados criticamente. O sofrimento psicológico é intenso.

DIAGNÓSTICO. Os critérios diagnósticos são apresentados no Quadro 24-11. Primeiro, o paciente deveria ser interrogado se manipula os cabelos. Pais ou professores podem estar cientes do hábito. Um exame com hidróxido de potássio e luz de Wood exclui a presença de *tinea capitis* não inflamatória. As áreas de alopecia *areata* são completamente isentas de cabelos. Em casos questionáveis, um tufo de cabelos pode ser retirado das áreas doentes; na tricotilomania, ele mostra raízes pilosas na fase não telógena. Quase 100% dos cabelos estão na fase anágena, com crescimento ativo. A ausência de cabelos telógenos é a razão de nenhum cabelo ser liberado com uma tração suave dos fios. Amostras de biopsia de pele (com *punch* de 4 ou 5 mm se estendendo para o tecido subcutâneo) mostram a presença de cabelos normais, ausência de cabelos nos folículos e ausência de infiltração de leucócitos. Os cabelos catágenos estão presentes em 74%, fios pigmentados em 61% e bulbos pilosos traumatizados em 21% dos pacientes; esses achados são mais evidentes nas áreas afetadas há menos de 8 semanas.

Quadro 24-11 **Critérios Diagnósticos para Tricotilomania**

1. Existe um nível crescente de tensão imediatamente antes de puxar os cabelos ou durante as tentativas de evitar o ato de puxar os cabelos.
2. Existe uma sensação de alívio, prazer ou gratificação durante o ato de puxar os cabelos.
3. O ato de puxar os cabelos não é mais bem explicado por uma condição médica nem por transtorno mental.
4. Uma perturbação ou um comprometimento significativo na área ocupacional, social ou em outras áreas de funcionamento apresenta-se como resultado do ato de puxar os cabelos.

De *Psychiatr Clin North Am* 29(2):487-501, 2006. *PMID: 16650719*

Quadro 24-12 **Diretrizes para o Tratamento da Tricotilomania**

- Estabelecer um relacionamento adequado médico-paciente para melhorar o entendimento, a compreensão da doença e a cooperação com o tratamento.
- Avaliar todos os sítios de tração.
- Avaliar a motivação para o tratamento.
- Questionar o paciente a respeito de tricofagia.
- Considerar a possibilidade de encaminhamento ao psiquiatra.
- Avaliar e tratar as condições comórbidas (p. ex., punctura da pele, transtornos do humor, transtornos de ansiedade).
- Encaminhar o paciente para grupos educacionais e de apoio.
- Avaliar em relação à terapia de reversão do hábito.
- Instituir a reversão de hábito modificado.
- Avaliar a farmacoterapia: clomipramina (avaliar os efeitos adversos da clomipramina).
- Considerar a introdução de sugestões pós-hipnóticas.
- Instituir estratégias de recaída-prevenção.

Modificado de Koran LM: Trichotillomania. In *Obsessive-compulsive and related disorders in adults. A comprehensive clinical guide* (p 185), Cambridge, U.K., 1999, University Press.

TRATAMENTO. Um resumo das estratégias de tratamento é apresentado no Quadro 24-12. Muitos pacientes estão estáveis psicologicamente e necessitam apenas de uma discussão do problema com os pais ou com um médico compreensivo. Muitos desses casos se resolvem espontaneamente. Deve-se aconselhar os pais a distraírem a atenção da criança quando o cabelo está sendo tracionado e a terem uma postura mais de aceitação e de suporte do que de julgamento ou punição. Pacientes com comprometimento extenso ou aqueles que persistem no hábito deveriam passar por avaliação psiquiátrica. Não foram estabelecidos a efetividade relativa e os benefícios em longo prazo dos tratamentos farmacológicos e comportamentais. Uma meta-análise demonstrou que a terapia de reversão do hábito foi superior à farmacoterapia com clomipramina. A clomipramina foi mais eficaz do que o placebo, embora não haja evidências para demonstrar que os inibidores de recaptação de serotonina seletiva (SSRIs) sejam mais eficazes do que o placebo no tratamento de tricotilomania. *PMID: 17227824* Muitas outras medicações orais têm sido testadas. Para obter mais informações, visite o Trichotillomania Learning Center no endereço www.trich.org.

Quadro 24-13 **Alopecia Cicatricial Primária (Classificação Baseada na Apresentação Clínica e Histologia)**

Inicialmente linfocítica

Lúpus eritematoso cutâneo crônico
Líquen planopilar
- Líquen planopilar clássico
- Alopecia fibrosante frontal
- Síndrome de Lassueur-Graham-Little (LPP e LP e lesões espinhosas)
- Pseudopelada (Brocq)

Alopecia cicatricial centrífuga central (síndrome de degeneração folicular, alopecia por escovas aquecidas)

Neutrofílica

Foliculite decalvante
Celulite/foliculite dissecante

Mista

Acne queloideana
- Foliculite em tufos

Acne necrótica
Dermatose pustular erosiva

Adaptado de Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment, *Clin Dermatol* 19(2):211-225, 2001. *PMID: 11397600*

Quadro 24-14 **Alopecia Cicatricial Secundária**

Transtornos congênitos e hereditários

Aplasia cutânea, condrodisplasia *punctata*, *cutis verticis gyrata*, doença de Darier, hamartoma écrino, nevo epidérmico, epidermólise bolhosa, hamartoma do folículo piloso, hipotricose congênita, ictiose (recessiva ligada ao sexo), incontinência pigmentar, queratose pilar espinhosa descalvante, neurofibromatose, displasia fibrosa polióstica, poroqueratose de Mibelli, queratose folicular cicatricial.

Agentes físicos/químicos

Queimaduras químicas, picadas de insetos, traumatismo ou laceração mecânica, dermatite por radiação, queimaduras térmicas.

Transtornos esclerosantes

Líquen esclerosante e atrófico, morfeia, esclerodermia em golpe de sabre e hemiatrofia facial, porfiria cutânea tardia esclerodermoide.

Infiltrações granulomatosas dérmicas

Granuloma actínico; amiloidose; infecções causadas por fungos, protozoários, sífilis, tuberculose, vírus etc.; granuloma de Miescher, necrobiose lipoídica; sarcoidose

Infiltrações dérmicas neoplásicas

Tumores de anexos, carcinoma de células basais, dermatofibrossarcoma protuberante, linfoma, melanoma, carcinoma metastático, carcinoma de células escamosas etc.

Adaptado de Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment, *Clin Dermatol* 19(2):211-225, 2001. *PMID: 11397600*

Alopecia por tração (estética)

A tensão prolongada criada por certos estilos de cabelo (tais como coques ou rabos de cavalo), escovas circulares de cabelo e pentes alisadores podem resultar em uma queda de cabelos temporária ou, raramente, permanente em uma área correspondendo exatamente aos fios de cabelo estirados. O couro cabeludo pode parecer normal ou pode mostrar evidências de inflamação ou de cicatrização.

Alopecia cicatricial

A classificação da alopecia cicatricial é confusa. As alopecias cicatriciais ou escarificantes causam a destruição de folículos e resultam em queda irreversível dos cabelos. Elas ocorrem com a destruição do folículo ou com a cicatrização da derme reticular. Alopecias cicatriciais são classificadas como primárias ou secundárias. Nas alopecias cicatriciais primárias (Quadro 24-13), o fo-

Quadro 24-15 **Alopecia Cicatricial Centrífuga Central (Síndrome de Degeneração Folicular, Alopecia por Escova Aquecida)**

- Mulheres de meia-idade melanodérmicas, alguns homens negros
- Alguns têm história de uso de secador com escova
- A alopecia cicatricial começa no vértice do couro cabeludo, dissemina-se anteriormente e para a face externa e assume gradualmente a configuração alongada central do padrão de alopecia feminina; doença mais ativa na periferia; com eliminação total eventual.
- Inflamação linfocítica
- Desintegração prematura da bainha radicular interna
- Liberação de fragmentos capilares na derme, causando inflamação granulomatosa
- Diagnóstico diferencial – lúpus eritematoso discoide, líquen planopilar, foliculite descalvante, pseudopelada, foliculite em tufos
- Tratamento – manobras capilares mínimas; nenhuma preparação oleosa para o couro cabeludo, tração, calor, substâncias químicas, alisadores, permanentes ou tinturas; tratar com esteroides tópicos ou intralesionais, minoxidil tópico

lículo é o alvo da inflamação. Nas alopecias cicatriciais secundárias (Quadro 24-14), o folículo é destruído por um processo não folicular. Nas alopecias cicatriciais primárias, a inflamação é primariamente linfocítica ou neutrofílica. Todas as partes do folículo podem ser envolvidas, mas a área abaulada do folículo, onde os músculos eretores dos pelos se inserem, é o alvo primário do processo inflamatório. Esse abaulamento contém as células-tronco para regeneração do folículo inferior durante o ciclo de evolução folicular normal. O estágio final é a formação de uma pele lisa, com ausência de orifícios foliculares. A causa primária pode ser relacionada às glândulas sebáceas.

ALOPECIA CICATRICIAL CENTRÍFUGA CENTRAL (SÍNDROME DE DEGENERAÇÃO FOLICULAR). Essa doença é comum e ocorre mais frequentemente em indivíduos melanodérmicos. A alopecia cicatricial é mais proeminente na coroa do couro cabeludo (Quadro 24-15). Existe migração das hastes pilosas através da bainha radicular externa. A bainha radicular interna desaparece em um ponto muito baixo no folículo, abaixo do istmo. A descamação prematura da bainha radicular interna é encontrada nos folículos inflamados e não inflamados e no couro cabeludo "normal". Existe um espectro de gravidade desde lentamente progressivo (durante décadas) e doença relativamente não inflamatória até rapidamente progressivo (durante

Quadro 24-16 **Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico**

- Mulheres jovens até meia-idade
- Lesões nas áreas expostas ao sol – face, orelhas, couro cabeludo
- Placas escamosas, eritematosas, bem circunscritas
- Formação de tampões foliculares, telangiectasia, atrofia e despigmentação
- Lesões ativas, precoces podem ser sensíveis e pruriginosas
- Lesão desenvolvida – crosta escamosa com espículas foliculares (escamas achatadas e lisas fixadas à superfície subjacente)
- Sem bordo ativo como no líquen planopilar e outras
- Placas sem inflamação visível podem lembrar a alopecia *areata* ou a pseudopelada
- Alteração da interface na junção dermoepidérmica
- Infiltrados linfocíticos – perifolicular + entre folículos, ao redor dos vasos sanguíneos superficiais e profundos, e nas glândulas écrinas e a seu redor
- O diagnóstico é difícil no estágio de fibrose
- Imunofluorescência – IgG, IgM ou depósitos de complemento em uma banda na junção epidérmica-dérmica
- Tratar com propionato de clobetasol tópico, uma ou duas vezes por dia, diariamente; suspensão de acetonida de triancinolona intralesional 10 mg/ml repetida a cada 4 a 6 horas (muito efetiva); creme de imiquimod (*PMID: 17142214*); pomada de tacrolimus 0,1%
- Corticosteroides orais, tais como prednisona 10 a 20 mg, diariamente pela manhã e posteriormente reduzir para terapia em dias alternados com uma redução gradual da dose para múltiplas lesões pruriginosas
- Usar sulfato de hidroxicloroquina, retinoides (isotretinoína, acitretina), azatioprina e ciclosporina para a doença mais extensa



Figura 24-17 Lúpus eritematoso discoide. Placas escamosas, vermelhas, que evoluem para formar placas hiperpigmentadas ou hipopigmentadas atróficas irregulares. Escamas preenchem os folículos pilosos dilatados e formam aparência de "tachinhas de tapeceiro".



Figura 24-18 Lúpus eritematoso discoide. Lesões por fim formam cicatrizes atróficas lisas, conforme observado no meio dessa lesão.

anos) e doença altamente inflamatória. Pacientes com doença altamente inflamatória devem ser descritos como tendo foliculite decalvante. O estágio final pode ser descrito como pseudopelada.

LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO CRÔNICO

O lúpus eritematoso cutâneo crônico (lúpus eritematoso discoide) é uma causa comum de alopecia cicatricial (p. 683) (Quadro 24-16). As mulheres são mais frequentemente afetadas. As áreas calvas discretas precoces parecem com pseudopelada ou líquen plano pilar. Lesões tardias são mais acentuadas e clinicamente diagnósticas. A combinação de escamação difusa, eritema, telangiectasias e hiperpigmentação mosqueada dentro das áreas de cicatrização é altamente característica. Ocorrem um tamponamento folicular e a atrofia epidérmica (Figs. 24-17 e 24-18). Com o tempo, os folículos tamponados desaparecem, e a pele torna-se lisa, atrófica e cicatricial. A biopsia de lesões precoces mostra alterações inflamatórias foliculares; lesões tardias mostram cicatrização na derme reticular. O tratamento inclui o uso de esteroides intralesionais e antimaláricos (hidroxicloroquina).

LÍQUEN PLANO PILAR (Fig. 24-19)

O líquen plano folicular do couro cabeludo (líquen planopilar [LPP]) é mais comum em mulheres. Existem várias apresentações clínicas (Quadro 24-17). Lesões típicas apresentam-se com eritema e escamação perifolicular ou como queda de cabelos parcial ou em focos disseminados. Pode ser insidiosa ou fulminante. As partes frontal e central do couro cabeludo e da coroa são mais comumente envolvidas. Grandes áreas do couro cabeludo podem estar envolvidas. As lesões são mais ativas na margem por onde ocorre a expansão. LPP é mais ativo na periferia da placa do que o lúpus eritematoso discoide. Outras lesões cutâneas e mucosas do líquen plano podem estar presentes. Os pacientes queixam-se de dor, formigamento ou queimação nas áreas ativas. Outros têm uma grande área de alopecia cicatricial central na coroa, assim chamada alopecia cicatricial centrífuga central (CCCA) (p. 938). Essa condição será discutida em uma seção posterior deste capí-

Quadro 24-17 **Líquen Planopilar Clássico**

- Mulheres adultas
- As lesões mostram um padrão centrífugo centrado no vértice, mas pode ocorrer em todo o couro cabeludo
- Pápulas foliculares, hiperqueratóticas, espinhosas com eritema perifolicular
- Placas de alopecia com formato poligonal, atróficas, lisas, com atividade nas margens das lesões que estão se disseminando para fora; restar uma cicatrização central é uma ocorrência típica
- Dermatite liquenoide na junção dermoepidérmica
- Fibrose lamelar concêntrica ao redor dos folículos em lesões em estágio avançado
- Imunofluorescência é positiva em 50% dos pacientes; enfatizando os corpos citoides com IgG, IgA, IgM ou C3
- Diagnóstico diferencial – lúpus eritematoso, pseudopelada e foliculite descalvante
- Tratar com esteroide tópico à base de propionato de clobetasol
- Suspensão de acetonido de triancinolona 10 mg/ml de aplicação intralesional para lesões ativas
- Agente oral: tetraciclina *PMID: 17467854*
- Outros agentes orais – corticosteroides, sulfato de hidroxicloroquina em longo prazo, tetraciclina, azatioprina e ciclosporina

Figura 24-19 Líquen planopilar. Alopecia placoide, pápulas foliculares hiperqueratóticas. O espectro dos achados varia de um comprometimento folicular puro, sem evidências de cicatrização, até alopecia cicatricial do couro cabeludo.



Quadro 24-18 **Pseudopelada Clássica de Brocq (Alopecia Cicatricial Inespecífica)**

- Uma alopecia cicatricial progressiva, não inflamatória de origem desconhecida
- Placa original geralmente está sobre a coroa do couro cabeludo
- Ocorre primariamente em mulheres jovens até a meia-idade
- As lesões são redondas ou ovais; diversas podem coalescer para formar placas ligeiramente deprimidas, calvas, irregulares
- Ausência de áreas de foliculite; os fios de cabelo na periferia são facilmente extraídos.
- As placas disseminam-se lentamente durante décadas ou a progressão é rápida
- Podem se tornar calvas em alguns anos
- Fazer a biopsia na pele que possui cabelos no bordo de uma placa cicatrizada
- Infiltrados linfocitários ocorrem ao redor do infundíbulo folicular e folículos centrais nas lesões precoces
- Diagnóstico diferencial – lúpus eritematoso, líquen planopilar, foliculite descalvante, síndrome de degeneração folicular; pode ter se originado como essas doenças, mas com o passar do tempo sofreram degeneração e perderam suas características clínicas e histológicas
- O tratamento resistente aos esteroides tópicos, minoxidil a 5%, esteroides intradérmicos; medicações orais geralmente ineficazes

tulo. A comprovação histológica é necessária para o diagnóstico. A biopsia de lesões precoces mostra inflamação da interface liquenoide envolvendo somente os folículos e a derme perifolicular. A imunofluorescência em estágios ativos mostra uma pigmentação corporal cistoide por anti-IgM e anti-IgA.

LPP é uma condição de difícil tratamento. Esteroides tópicos superpotentes, esteroides intralesionais e pequenos cursos de esteroides oral são os tratamentos de primeira linha mais comuns. Doxiciclina e tetraciclina *(PMID: 17467854)* já foram tentadas, por seus efeitos anti-inflamatórios. Hidroxicloroquina, isotretinoína, dapsona, talidomida e ciclosporina também já foram opções testadas.

LÍQUEN PLANO PILAR COM ALOPECIA ESCLEROSANTE FRONTAL

Alopecia fibrosante frontal (FFA) é considerada uma variante da LPP. Mulheres na fase da pós-menopausa apresentam-se com um processo cicatricial que se desenvolve na linha de implantação frontal do cabelo e então, gradualmente, se estende em direção posterior. Pode haver queda associada da sobrancelha. A margem da área de alopecia que vai avançando pode demonstrar minúsculas pápulas perifoliculares nas bases dos pelos terminais. Os achados da biopsia são os mesmos da LPP.

PSEUDOPELADA (Fig. 24-20)

Pseudopelada é um termo arcaico que designa uma alopecia cicatricial lentamente progressiva, sem a presença de foliculite clinicamente evidente (Quadro 24-18). O processo patológico avança centrifugamente da coroa do couro cabeludo. Esse termo não descreve nenhuma outra entidade patológica, mas pode representar o estágio final de várias formas de alopecia cicatricial. O termo pseudopelada de Brocq foi originalmente usado para descrever



Figura 24-20 Pseudopelada. Uma região calva, de cor avermelhada, assintomática está presente sobre o couro cabeludo parietal. As lesões coalescem para formar placas calvas, atróficas, irregulares com um aspecto de "pegadas na neve". Encontram-se mais áreas de atrofia do que cicatriciais.

homens adultos leucodérmicos com aglomerados de áreas sem cabelo, amplamente distribuídos, com forma irregular, assintomáticos que eventualmente são atróficos. Os períodos de progressão patológica são seguidos por períodos dormentes.

FOLICULITE DECALVANTE (Figs. 24-21 e 24-22)

A foliculte decalvante é uma erupção pustular crônica do couro cabeludo resultando em alopecia permanente em placas (Quadro 24-19). As lesões em estágio final mostram amplas áreas de cicatrização, com lesões pustulares ativas nas margens. A etiologia é desconhecida. A foliculite bacteriana crônica ou as alterações nas respostas imunes do hospedeiro são mecanismos propostos. *Staphylococcus aureus* pode ser cultivado de lesões pustulares. Amostras de biopsia de lesões precoces mostram abscessos neutrofílicos foliculares nos infundíbulos ou níveis superior ou médio do folículo. Lesões tardias revelam a presença de linfócitos dérmicos, destruição dos folículos e cicatrização da derme. Antibióticos sistêmicos ou tópicos (mupirocina) e antibioticoterapia bactericida diária dos vestíbulos nasais para eliminar o estado de portador de *Staphylococcus* podem ajudar. Um, dois ou três ciclos de 10 semanas de uma combinação de 300 mg de rifampicina e 300 mg de clindamicina duas vezes por dia por 10 semanas podem eliminar a doença. O uso de dapsona 100 mg por dia mostrou-se efetivo. Alguns pacientes apresentam áreas de foliculite em tufos. Foliculite

Quadro 24-19 **Foliculite Descalvante**

- Ocorre em adultos e apresenta uma evolução muito longa
- Placas de pústulas circundam múltiplas áreas ovais de alopecia em expansão
- Episódios de foliculite podem ocorrer por anos, causando foliculite em tufos em alguns casos
- Algumas vezes encontrados na barba, regiões púbicas e axilares, parte interna das coxas
- Infiltração neutrofílica inicial
- Fibrose dérmica perifolicular moderada
- Diagnóstico diferencial – foliculite bacteriana, fúngica ou viral; síndrome de degeneração folicular; e acne necrótica
- Tratamento – cultura das pústulas; xampu de iodopovidona, antibióticos tópicos (Cleocin® ou mupirocina); esteroides tópicos algumas vezes efetivos; antibióticos orais: tetraciclina, minociclina, cefalosporinas, ciprofloxacina; rifampina com clindamicina, ou sulfametoxazol/trimetoprima; corticosteroides orais



Figura 24-21 Foliculite descalvante. Placas atróficas irregulares a ovais, bem definidas, de alopecia com pústulas foliculares nas margens que avançam para o exterior.



Figura 24-22 Foliculite decalvante. A foliculite crônica leva à cicatrização progressiva.

Quadro 24-20 **Celulite Dissecante**

- Homens melanodérmicos jovens
- Manifesta-se como ruptura folicular com formação de abscesso
- Nódulos dolorosos e flutuantes no couro cabeludo, que drenam e formam abscessos interconectados, extensos com trajetos fistulares
- A cicatrização é extensa
- Parte da tríade de oclusão folicular (foliculite dissecante, acne conglobata, hidroadenite supurativa)
- Infiltração granulomatosa, neutrofílica, linfo-histiocítica
- Fibrose na derme e na subderme
- Diagnóstico diferencial – foliculite descalvante, acne queloideana, quérion fúngico
- Tratamento – casos precoces: tetraciclina, doxiciclina, minociclina, cefalosporinas, ciprofloxacina; casos avançados: isotretinoína, corticosteroide oral, dapsona; drenagem de abscessos grandes

dos pelos em tufos (uma possível variante de foliculite decalvante) é caracterizada por fusão folicular na qual múltiplos tufos pilosos emergem de um único orifício folicular dilatado. Essas duas entidades patológicas podem fazer parte de um contínuo de uma mesma doença.

CELULITE DISSECANTE (Figs. 24-23 e 24-24)

Essa doença rara afeta mais frequentemente homens jovens melanodérmicos (Quadro 24-20). Nódulos inflamatórios múltiplos são concentrados na coroa, vértice e na região occipital. Elas evoluem para formar pontes coalescentes, esponjosas, flutuantes, ovais e lineares que por fim drenam material purulento. Pode haver pouca ou nenhuma dor. A presença de folículos pilosos parece ser essencial para a progressão da doença. Em uma fase final, ocorrem fibrose dérmica densa, formação de fístulas, cicatrização hipertrófica e queda permanente de cabelos. A "tríade de oclusão folicular" consiste em foliculite dissecante, hidradenite supurativa e acne conglobata. A isotretinoína é efetiva.



Figura 24-23 Celulite dissecante. Abscessos superficiais e profundos intercomunicantes e alopecia cicatricial disseminada.



Figura 24-24 Celulite dissecante. O estágio final é a alopecia cicatricial espessa extensa.

ACNE QUELOIDEANA

A acne queloideana geralmente afeta homens jovens melanodérmicos. Pequenas pápulas foliculares com pústulas ocasionais ocorrem no couro cabeludo occipital e na região posterior do pescoço (Quadro 24-21). Elas coalescem para formar pápulas firmes e tornam-se espessas e elevadas (Figs. 24-25 e 24-26; Figs. 9-24 e 9-25). Pode ocorrer o desenvolvimento de abscessos e fístulas com drenagem de pus. Pode não haver qualquer sintoma, ou pode haver prurido ou queimação leve. Histologicamente, há inflamação, fibroplasia e o desaparecimento de glândulas sebáceas. O tratamento é discutido no Cap. 9.

Quadro 24-21 **Acne Queloideana (Acne Queloideana da Nuca)**

- Homens melanodérmicos jovens, na região occipital do couro cabeludo e nuca: muito menos comum em indivíduos leucodérmicos
- Manifesta-se como pápulas ou pústulas foliculares, que progridem para pápulas fibrosas e placas queloideanas extensas nas quais não têm cabelos
- A inflamação é inicialmente neutrofílica
- Diagnóstico diferencial – foliculite descalvante; acne necrótica; foliculite dissecante; foliculite bacteriana, fúngica ou viral
- Tratamento – xampu de iodopovidona, antibióticos tópicos (clindamicina, mupirocina); antibióticos orais (doxiciclina, minociclina, cefalexina, sulfametoxazol/trimetoprima); podem ser necessárias muitas semanas de supressão com antibióticos orais; esteroides tópicos e intralesionais podem ajudar; pode ser necessário realizar uma cirurgia excisional em casos avançados



Figura 24-25 Acne queloideana. Pústulas e pápulas foliculares são concentradas na parte posterior do couro cabeludo, sobre a linha de implantação dos cabelos.



Figura 24-26 Acne queloidal. Doença em estágio terminal com nódulos queloidais firmes, grandes, circunscritos à região da nuca.

Quadro 24-22 **Foliculite em Tufos**

- Diversos fios de cabelo que emergem de um único orifício folicular podem ser observados em qualquer foliculite cicatricial; é a condição chamada de foliculite em tufos
- Três a dez fios de cabelo originam-se de um folículo gigante
- Existem controvérsias se a foliculite em tufos é uma entidade ou se é secundária a outras formas de alopecia cicatricial (líquen planopilar, lúpus eritematoso discoide, foliculite descalvante)
- Ruptura folicular e formação de abscesso
- Fibrose ao redor dos folículos superiores e centrais
- Os neutrófilos apresentam-se ao redor dos folículos superiores
- Diagnóstico diferencial – lúpus eritematoso discoide, líquen planopilar, pseudopelada, foliculite descalvante, foliculite dissecante, síndrome de Lassuer-Graham-Little, síndrome de degeneração folicular
- Tratamento – o mesmo que para foliculite decalvante

FOLICULITE EM TUFOS (Figs. 24-27 e 24-28).

A foliculite em tufos (FT) pode não ser uma doença específica, mas um estágio final de outras doenças, tais como a foliculite decalvante ou a acne queloideana (Quadro 24-22). Os pacientes apresentam-se com um couro cabeludo inflamado, com a formação de pústulas a partir das quais o *S. aureus* pode ser cultivado. A condição leva à formação de alopecia cicatricial dentro das quais os tufos pilosos múltiplos emergem a partir de orifícios foliculares dilatados. A foliculite em tufos pode ser diferenciada da foliculite decalvante somente pelo achado de diversos tufos pilosos dispersos no interior de placas de alopecia cicatricial.

Os tufos de pelos são causados pelo ajuntamento de unidades foliculares adjacentes, atribuíveis a um processo fibrosante e à retenção de pelos telógenos no interior de unidades foliculares envolvidas.



Figura 24-27 Foliculite em tufos. Estágio de foliculite inflamatória inicial pode ser qualquer uma das diversas variantes de alopecia cicatricial (foliculite descalvante, acne queloidal, foliculite estafilocócica comum e celulite dissecante que leva à formação de tufos de cabelos que emergem do mesmo óstio).



Figura 24-28 Foliculite em tufos. Doença em estágio final com diversos fios de cabelo (tufos) emergindo dos mesmos óstios.

ACNE NECRÓTICA

A acne necrótica é uma forma grave de foliculite do couro cabeludo. Pápulas e pústulas evoluem para formar crostas deixando cicatrizes deprimidas. A acne necrótica pode também aparecer na face.

DERMATOSE PUSTULOSA EROSIVA

A dermatose pustulosa erosiva é uma doença de origem desconhecida, que ocorre nos idosos e frequentemente na pele do couro cabeludo lesada por irradiação actínica. As lesões podem suceder um trauma ou os procedimentos destrutivos para queratoses actínicas. Os pacientes apresentam-se com placas vermelhas, pustulosas, com crostas e erosadas no couro cabeludo (Fig. 24-29). A remoção de crostas revela a presença de material purulento. As lesões progridem lentamente e se reparam com alopecia cicatricial. Então, as áreas adjacentes tornam-se afetadas. A biopsia revela um infiltrado inflamatório difuso ou em placas, com linfócitos e plasmócitos presentes na derme. *PMID: 17637361* Os esteroides tópicos potentes, pomada de tacrolimus tópica, creme de calcipotriol (calcipotrieno) e isotretinoína (0,75 mg/kg/dia) são alguns dos tratamentos relatados. *PMID: 16205074*

TRICOMICOSE

A tricomicose é uma infecção assintomática dos pelos axilares ou púbicos causada pelo *Corynebacterium*. A haste pilosa torna-se recoberta por concreções firmes amarelas (ocasionalmente vermelhas ou pretas) (Fig. 24-30). A hiper-hidrose geralmente está presente. O cabelo é raspado, e a hiper-hidrose é controlada com antiperspirantes. O creme de cloridrato de naftilina a 1% (Naftin®) é efetivo para infecções fúngicas superficiais e também tem propriedades antibacterianas. Ele é comprovadamente efetivo para o manejo da tricomicose.



Figura 24-29 Dermatose pustular erosiva. Formação de crostas difusa associada a múltiplas lesões pustulares, exsudativas e erosivas. As lesões pustulares fundem-se progressivamente.



Figura 24-30 Tricomicose axilar. Concreções amarelas são aderentes aos pelos axilares. Essas concreções são compostas por uma massa de micro-organismos difteroides e não por fungos.

Capítulo 25

Doenças das Unhas

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- Anatomia e fisiologia
- Variações normais
- Distúrbios ungueais associados a doença de pele
- Distúrbios adquiridos
  - Infecções bacterianas e virais
  - Infecções ungueais fúngicas
  - Traumatismo
- A unha e as doenças internas
- Cor e alterações induzidas por fármacos
- Anomalias congênitas
- Tumores

Veja nas páginas seguintes fotos das doenças ungueais mais comuns.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

ANATOMIA. A unidade ungueal consiste em vários componentes (Fig. 25-1). A lâmina ungueal é queratina morta dura, transparente. A dobra ungueal inclui a pele ao redor das faces lateral e proximal da lâmina ungueal. A dobra ungueal proximal sobrepõe a matriz. Sua camada de queratina estende-se para a lâmina ungueal proximal formando a cutícula. As alças capilares na ponta da dobra ungueal proximal normalmente são pequenas e inaparentes, mas tornam-se distintas em doenças como o lúpus eritematoso sistêmico e a esclerodermia. O epitélio da dobra ungueal proximal cobre a lâmina ungueal proximal por alguns milímetros e, em seguida, faz uma volta de 180° graus e volta em contato direto com a lâmina ungueal. Ela faz outra volta de 180° graus e torna-se contínua com a matriz ungueal.

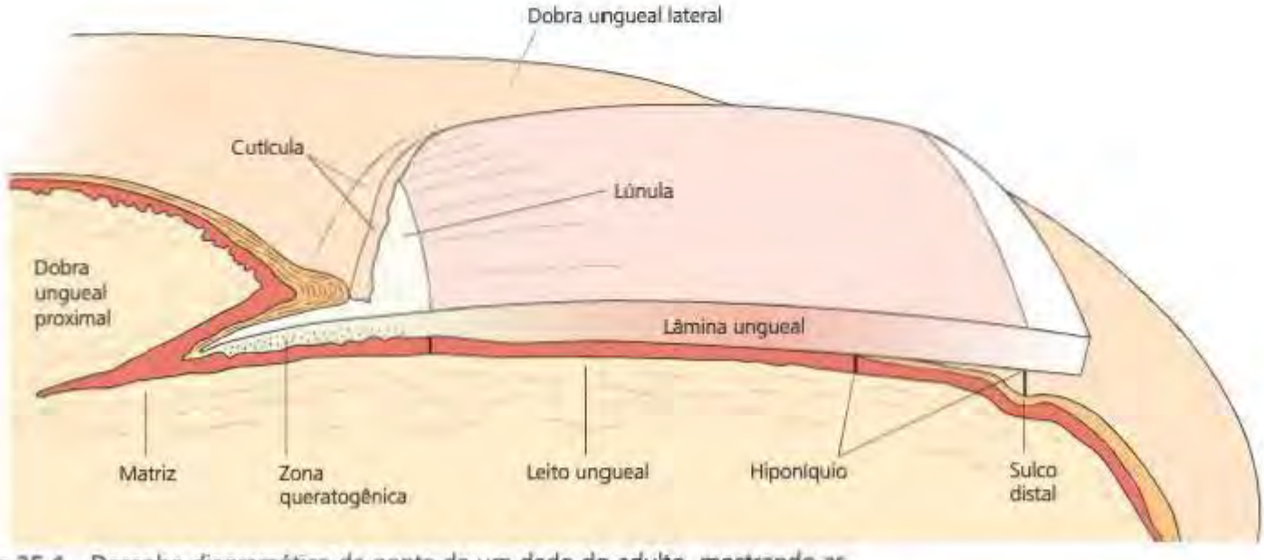


Figura 25-1 Desenho diagramático da ponta de um dedo de adulto, mostrando as estruturas da unha através de um plano da linha média longitudinal.


Onicomicose subungueal distal, pág. 957, 960


Onicomicose superficial branca, pág. 958


Onicomicose subungueal proximal, pág. 958


Psoríase – *pitting*, pág. 275, 951


Psoríase – onicólise, págs. 275, 951


Psoríase – alteração da lâmina, págs. 275, 951


Leuconíquia, pág. 964


Onicólise – infecção secundária, pág. 962


Onicólise – traumatismo, pág. 962


Deformidade por hábito-tique, pág. 965


Sulcos, pág. 950


Linhas de Beau, pág. 966


Rachadura distal, pág. 965


Distrofia ungueal mediana, pág. 966


Distrofia ungueal mediana, pág. 966


Doença de Darier


Faixa pigmentada, págs. 870, 950


Paroníquia crônica, pág. 954


Paroníquia aguda, pág. 953


Unha em telha, pág. 966


Hemorragias em estilhas, pág. 950


Traumatismo, pág. 964


Unhas em colher, pág. 967


Hipertrofia laminar, pág. 964

O epitélio da matriz sintetiza 90% da lâmina ungueal. A lúnula (parte branca em meia lua), que é visível através da lâmina ungueal, é o aspecto distal da matriz ungueal; é contínua ao leito ungueal. O leito ungueal estende-se da matriz ungueal distal até o hiponíquio. À medida que a unha corre distalmente, o material é adicionado à superfície inferior da unha, espessando-a e tornando-a densamente aderente ao leito ungueal. O leito é constituído por sulcos longitudinais paralelos com pequenos vasos sanguíneos em sua base (Fig. 25-2). O sangramento induzido por trauma ou doença dos vasos, como o lúpus, ocorre na profundidade dos sulcos, produzindo o padrão de hemorragia em estilhas observado através da lâmina ungueal. O hiponíquio é um segmento curto de pele sem cobertura ungueal; ele começa no leito ungueal distal e termina no sulco distal.

BIOPSIA UNGUEAL. As biopsias ungueais são usadas para diagnosticar tumores, doença inflamatória e infecções. A técnica de biopsia por *punch* ou excisão é escolhida, o que fornece quantidade suficiente de tecido e produz uma quantidade mínima de cicatrizes. Na prática, esses procedimentos são realizados por alguns dermatologistas e cirurgiões ortopédicos de mão. Todas estas técnicas foram recentemente descritas. *PMID: 1740326*

TAXAS DE CRESCIMENTO. As unhas crescem continuamente, mas sua taxa de crescimento diminui tanto com a idade como com má circulação. As unhas dos dedos das mãos, que crescem mais rápido que as unhas dos dedos dos pés, crescem a uma taxa de 0,5 a 2 mm por semana. Demora cerca de 5,5 meses para uma unha do dedo da mão crescer da matriz até a borda livre e cerca de 12 a 18 meses para uma unha do pé ser substituída. Ocorre redução na taxa de divisão matriz-célula durante doenças sistêmicas como a escarlatina, causando afinamento da lâmina ungueal (linhas de Beau).

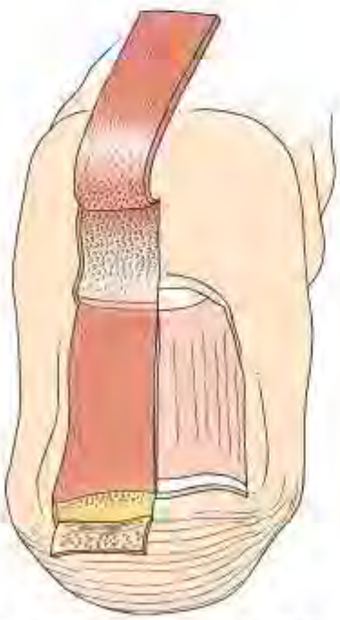


Figura 25-2 Topografia dérmica subjacente à unidade ungueal. O leito é constituído por sulcos longitudinais paralelos com pequenos vasos sanguíneos em sua base. A patologia anatômica das hemorragias em estilhas é evidente.

VARIAÇÕES NORMAIS

A forma e a opacidade das unhas variam consideravelmente entre os indivíduos. O envelhecimento pode aumentar ou diminuir a espessura da unha. Sulcos longitudinais (Fig. 25-3) são comuns no envelhecimento, mas esta variante é ocasionalmente observada entre os jovens. Ocorre formação de rosário em todas as idades, mas é mais comum nos idosos (Fig. 25-4). As contas cobrem uma parte ou a maioria da superfície da lâmina e são dispostas longitudinalmente. Uma faixa ou faixas pigmentadas ocorrem em mais de 90% dos negros (Fig. 25-5). O aparecimento súbito desta em brancos exige uma investigação mais aprofundada.

A estrutura da unha pode ser alterada por doenças de pele primárias, infecções, traumatismo, doenças internas, síndromes congênitas e tumores. Uma discussão mais detalhada com ilustrações das entidades mais comumente encontradas é apresentada nas seções seguintes.



Figura 25-3 Sulco longitudinal. Estrias ungueais elevadas paralelas são uma mudança comum de envelhecimento. Esta mudança não indica qualquer deficiência.



Figura 25-4 Sulco longitudinal e formação de rosário. Uma variante do normal, mais comumente observada em idosos.



Figura 25-5 Bandas pigmentadas ocorrem como um achado normal em mais de 90% dos negros.

DISTÚRBIOS UNGUEAIS ASSOCIADOS A DOENÇA DE PELE

PSORÍASE. As alterações nas unhas são típicas de psoríase (pág. 275), e as unhas dos pacientes com psoríase devem ser examinadas. Essas mudanças oferecem evidências para o diagnóstico de psoríase quando as alterações da pele são equivocadas ou ausentes.

A incidência de envolvimento ungueal na psoríase varia de 10% a 50%. O envolvimento ungueal geralmente ocorre simultaneamente com a doença de pele, mas pode ocorrer como um achado isolado. Mais de 50% dos pacientes sofrem de dor, e muitos são limitados em suas atividades diárias.

Onicólise. Psoríase do hiponíquio resulta no acúmulo de detritos amarelos, escamosos, que elevam a lâmina ungueal. Os detritos são comumente confundidos com infecção fúngica ungueal. A psoríase do leito ungueal provoca a separação da unha do leito ungueal. Diferentemente da separação uniforme provocada pela pressão sobre as pontas de unhas longas, a unha descola de maneira irregular (Fig. 25-6). A lâmina ungueal fica amarela, simulando uma infecção fúngica. A separação começa no sulco distal ou sob a lâmina ungueal e pode envolver várias unhas.

Deformidade da unha. O envolvimento extenso da matriz ungueal resulta na perda da integridade estrutural da unha, resultando em fragmentação e esfarelamento. A alteração grosseira da superfície da lâmina ungueal e hemorragias do leito ungueal em estilhas é comum (Fig. 25-7).

Pitting. *Pitting*, ou depressões bem definidas semelhantes a picador de gelo na lâmina ungueal, é o achado mais comum (Fig. 25-8). O número, a distribuição, os padrões e a profundidade variam. As células da lâmina ungueal são eliminadas da mesma maneira que a escama psoriática é eliminada, deixando um número variável de depressões minúsculas, salientes, na superfície da lâmina ungueal. Elas surgem sob a cutícula e crescem com a unha. Muitas outras doenças cutâneas podem causar *pitting* (p. ex., eczema, infecções fúngicas e alopecia *areata*) ou podem ocorrer como um achado isolado de uma variação normal.

Lesão em mancha de óleo. A psoríase do leito ungueal pode causar separação localizada da lâmina ungueal. Detritos celulares e soro acumulam neste espaço. A cor amarelo-amarronzada (Fig. 25-9) observada através da lâmina ungueal parece uma mancha de óleo.



Figura 25-6 Psoríase. Separação da lâmina ungueal do leito ungueal (onicólise) pode estar presente em várias unhas. Infecções fúngicas têm aparência semelhante.



Figura 25-7 Psoríase de toda a matriz ungueal causa unhas deformadas.



Figura 25-8 Psoríase. *Pitting* é a alteração mais comum encontrada na psoríase.



Figura 25-9 Psoríase do leito faz com que soro vaze sob a lâmina ungueal e origine uma "mancha de óleo".

TRATAMENTO

A psoríase ungueal é difícil de tratar, mas pode responder a diferentes abordagens utilizadas isoladamente ou em conjunto. *PMID: 17572277* As recidivas são comuns. As unhas podem melhorar quando os pacientes são tratados com agentes sistêmicos, como a ciclosporina, metotrexato, acitretina ou agentes biológicos.

ACETONIDA DE TRIANCINOLONA. A injeção intralesional em intervalos mensais na matriz com acetonida de triancinolona (Kenalog®) (2,5 a 10 mg/ml) administrada com uma agulha de calibre 30 é o tratamento-padrão para a doença psoriática ungueal usado pela maioria dos dermatologistas. Propôs-se um protocolo simplificado. A acetonida de triancinolona (0,4 ml, 10 mg/ml) é injetada, após bloqueio em anel, em cada um dos quatro locais periungueais: dois na matriz da unha e um em cada dobra ungueal lateral, direcionado medialmente para o leito ungueal. Este método é utilizado para conseguir a distribuição do agente tanto na matriz ungueal como no leito ungueal. Se necessário, um segundo conjunto de injeções é administrado após 2 meses. A hiperqueratose subungueal, sulcos e espessamento respondem bem. Os benefícios são sustentados por pelo menos 9 meses. Onicólise e *pitting* respondem menos.

CALCIPOTRIOL. O calcipotriol creme ou pomada, aplicado uma vez ao dia, à noite, de segunda a sexta, e clobetasol, uma vez por dia, todo fim de semana, durante 6 meses, seguidos de clobetasol duas vezes por semana nos próximos 6 meses, reduzem a hiperqueratose subungueal. O calcipotriol pomada duas vezes ao dia, por até 5 meses, é menos eficaz. O calcipotrieno 0,005% e a pomada de dipropionato de betametasona a 0,064% (Taclonex pomada, Daivobet® pomada) é uma combinação que pode ser eficaz com a aplicação uma vez ao dia nas unhas e dobras ungueais.

TAZAROTENO. O tazaroteno gel a 0,1% (Tazorac®) é aplicado toda noite por até 24 semanas nas unhas dos dedos das mãos. A medicação pode ser usada sob oclusão ou sem oclusão. O tazaroteno gel reduziu onicólise (em unhas ocluídas e não ocluídas) e *pitting* (nas unhas ocluídas).

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. Os relatos de caso apresentam uma rápida melhora de unhas psoriáticas com o etanercept e infliximabe. Há pouco mérito em tratar as unhas psoriáticas com fotoquimioterapia (PUVA) ou 5-fluorouracil (5-FU) tópico.

PSORÍASE PUSTULOSA DO APARELHO UNGUEAL

Psoríase pustulosa do leito ungueal, matriz ou pele circundante é comum e pode ser dolorosa. Ela tem um curso crônico e resposta precária ao tratamento. Os casos graves são tratados com retinoides sistêmicos. O calcipotriol tópico é eficaz em cerca de 50% dos pacientes com alteração localizada e também é útil como terapia de manutenção após o tratamento com retinoide. O calcipotrieno a 0,005% e dipropionato de betametasona pomada a 0,064% (Taclonex pomada, Daivobet® pomada) é uma combinação que pode ser mais eficaz do que o calcipotrieno isoladamente.

LÍQUEN PLANO

Aproximadamente 25% dos pacientes com líquen plano (LP) ungueal têm LP em outros locais antes ou depois do aparecimento de lesões nas unhas. O LP ungueal geralmente aparece durante a quinta ou sexta décadas de vida. A matriz, o leito ungueal e as dobras ungueais podem ser envolvidos na produção de uma variedade de mudanças, algumas das quais são características. Inflamação mínima da matriz induz sulcos longitudinais e estrias, os quais são os achados mais comuns de LP da unha. O desenvolvimento de destruição grave e precoce da matriz ungueal com formação de cicatriz caracteriza um pequeno subgrupo de pacientes com LP da unha. O pterígio, causado pela aderência de uma depressão da prega ungueal proximal à cicatriz da matriz, pode ocorrer após inflamação intensa da matriz (Fig. 25-10). A lâmina ungueal distal a este foco está ausente ou desbastada. Na maioria dos casos, o LP ungueal é autolimitado ou regride imediatamente com tratamento. Danos permanentes à unha são incomuns, mesmo em pacientes com envolvimento difuso da matriz. As lesões da matriz podem responder a acetonido de triancinolona intralesional (2,5 a 5 mg/mL) administrados com uma agulha 30 G a cada 3 ou 4 semanas. Os casos graves respondem a prednisona (20 a 40 mg/dia). Isso pode exigir um curso longo de tratamento em que os possíveis riscos podem superar as vantagens. A onicomicose pode ser clinicamente confundida com líquen plano.



Figura 25-10 Líquen plano. Inflamação da matriz resulta em aderência da dobra ungueal proximal à cicatriz da matriz, um pterígio.

DISTÚRBIOS ADQUIRIDOS

Infecções bacterianas e virais

PARONÍQUIA AGUDA. O início rápido de edema vermelho vivo doloroso das dobras ungueais proximal e lateral pode ocorrer espontaneamente ou pode ocorrer após traumatismo ou manipulação (Figs. 25-11 e 25-12). As infecções superficiais apresentam-se com acúmulo de material purulento por trás da cutícula (Fig. 25-12). O pequeno abscesso é drenado através da inserção da ponta de uma agulha de calibre 23 ou 21 ou instrumento similar entre a dobra ungueal proximal e a lâmina ungueal e levantando a dobra ungueal com a ponta da agulha (Fig. 25-13). A dor é aliviada de forma abrupta à medida que o material purulento é drenado. Não há necessidade de anestesia ou curativo diário. Edema difuso doloroso sugere infecção mais profunda, e os casos que não respondem a antibióticos antiestafilocócicos podem exigir incisão profunda. A paroníquia aguda raramente evolui para paroníquia crônica.

Tratamento. O tratamento da paroníquia aguda é determinado pelo grau de inflamação. Se não houver formação de abscesso, o uso de compressas de água quente pode ser eficaz. A combinação de um antibiótico tópico (mupirocina ou bacitracina/neomicina/polimixina B) e um corticosteroide do grupo II ou III, como creme de dipropionato de betametasona, é seguro e eficaz para o tratamento da paroníquia bacteriana aguda não complicada e parece oferecer vantagens em comparação com antibióticos tópicos isolados. As lesões persistentes são tratadas com antibióticos orais antiestafilocócicos e/ou drenagem cirúrgica profunda.



Figura 25-11 Paroníquia aguda. Eritema e material purulento ocorrem na dobra ungueal proximal.



Figura 25-12 Paroníquia aguda. A dor aguda e inchaço das dobras ungueais laterais podem acompanhar qualquer tipo de traumatismo (mordedura, sucção, irritantes químicos).



Figura 25-13 Paroníquia aguda. Elevação da dobra ungueal lateral libera uma grande quantidade de material purulento. A dor é aliviada imediatamente. Lave a cavidade com soro fisiológico.

PARONÍQUIA CRÔNICA. A paroníquia crônica não é uma infecção por levedura, mas sim uma inflamação das dobras ungueais proximal e lateral. A paroníquia crônica evolui lentamente e apresenta-se, inicialmente, com sensibilidade e edema brando próximo das dobras ungueais proximal e lateral (Fig. 25-14). A importante exposição a agentes irritantes de contato é a principal causa. Os indivíduos cujas mãos são repetidamente expostas à umidade (p. ex., padeiros, donas de casa que lavam louças e dentistas) estão em maior risco. A manipulação da cutícula acelera o processo. Tipicamente, muitos ou todos os dedos são envolvidos simultaneamente. A cutícula separa da lâmina ungueal, deixando o espaço entre a dobra ungueal proximal e a lâmina ungueal expostas à infecção. Muitos organismos, tanto patógenos como contaminantes, sobrevivem neste espaço intertriginoso quente e úmido. A pele sobre as unhas torna-se vermelho-pálida, sensível ou dolorosa e edemaciada. Ocasionalmente, uma pequena quantidade de pus pode ser expressa sob a dobra ungueal proximal. Na cultura deste material pode crescer *Candida* ou micro-organismos gram-positivos e gram-negativos. A *Candida* é provavelmente apenas um colonizador da dobra ungueal proximal, e não uma causa direta da doença. Ela desaparece quando a barreira fisiológica é restaurada. A lâmina ungueal não é infectada e mantém sua integridade, embora sua superfície se torne marrom e ondulada. Não há espessamento subungueal como aquele presente em algumas infecções fúngicas. A separação proximal da lâmina ungueal da área da matriz pode ocorrer como consequência de danos à matriz ungueal. A lâmina ungueal pode às vezes apresentar uma coloração esverdeada das suas margens laterais, como resultado por colonização de *Pseudomonas aeruginosa*. O processo é crônico e responde muito lentamente ao tratamento. Pode haver presença de psoríase dos dedos de maneira semelhante (Fig. 25-15).



Figura 25-14 Paroníquia crônica. Eritema e edema das dobras ungueais. Há ausência de cutícula. A inflamação crônica causou sulcamento horizontal das unhas.

Figura 25-15 Psoríase das dobras ungueais proximais e laterais e matriz ungueal produz eritema, edema e distorção da lâmina ungueal. A diferenciação de paroníquia crônica pode ser difícil. Depressões na unha sugerem psoríase.



Tratamento. A resolução da paroníquia crônica depende de evitar a exposição a irritantes por contato e do tratamento de inflamação e infecção subjacentes. Deve-se tentar todo o possível para manter a dobra ungueal seca. Os pacientes devem evitar lavar louças e lavar os próprios cabelos. Luvas de borracha ou de plástico são úteis, mas a umidade acumula nelas com o uso prolongado. As mãos permanecem secas se uma luva de algodão for usada sob a luva de borracha. O controle da inflamação é o principal objetivo. Cremes esteroides tópicos (grupo V), aplicados duas vezes ao dia por até 3 semanas são mais eficazes que os antifúngicos sistêmicos. Os antibióticos orais não penetram neste local distal em concentração suficiente, e a variedade de organismos é demasiado numerosa para responder a um único agente oral. Os tratamentos para manter o espaço entre a lâmina ungueal e dobra ungueal proximal podem ajudar. Coloque tintura fúngica (miconazol), suspensão tópica de ciclopirox (olamina) ou uma ou duas gotas de timol a 3% em etanol a 70% (composto por um farmacêutico) na dobra ungueal proximal e espere este líquido fluir por ação capilar até o espaço criado pela cutícula ausente. Uma ligeira elevação da dobra ungueal proximal com um palito de dentes chato facilita a penetração. Isto deve ser repetido duas ou três vezes por dia, durante semanas, até que a cutícula seja formada novamente. A cutícula pode nunca formar-se novamente em pacientes com inflamação de longa data. Fluconazol (200 mg/dia) por 1-4 semanas pode controlar a inflamação crônica. Cursos de curta duração de fluconazol podem ter de ser repetidos à medida que a infecção recidiva.

PARONÍQUIA INDUZIDA POR FÁRMACOS. Relatou-se que os inibidores de protease lamivudina e indinavir, usados no tratamento do vírus de imunodeficiência humana, causam paroníquia e unhas dos pés encravadas em cerca de 4% dos pacientes que recebem esses fármacos. Lesões semelhantes a granuloma piogênico, superinfecção por *Staphylococcus*, onicólise e ressecamento grave da pele também podem estar presentes. As unhas dos dedos grandes dos pés geralmente são acometidas. As lesões aparecem 2 a 12 meses após o início do tratamento. A regressão completa das manifestações cutâneas ocorre no prazo de 9 a 12 semanas após os fármacos serem retirados. A inibição de proteases endógenas pode explicar a hipertrofia inicial da dobra ungueal e o subsequente desenvolvimento de lesões semelhantes a granuloma piogênico.

INFECÇÃO POR PSEUDOMONAS. A exposição repetida a água e sabão causa maceração do hiponíquio e amaciamento da lâmina ungueal. A separação da lâmina ungueal (onicólise) expõe um espaço úmido e macerado entre a lâmina ungueal e o leito ungueal, que é um local fértil para o crescimento de *Pseudomonas*. A lâmina ungueal assume uma cor preta-esverdeada (Fig. 25-16). Há um pequeno desconforto ou inflamação. Esta apresentação pode ser confundida com hematoma subungueal (Fig. 25-32), mas a ausência de dor com infecção por *Pseudomonas* estabelece o diagnóstico. Aplique algumas gotas de uma mistura de uma parte de alvejante com cloro/quatro partes de água debaixo da unha, três vezes ao dia. O vinagre (ácido acético) também pode ser utilizado.

PANARÍCIO HERPÉTICO. No passado, dentistas e enfermeiros corriam risco de contrair infecção pelo vírus herpes simples (HSV) da ponta do dedo. Adultos jovens são tipicamente acometidos por HSV-2. A infecção pelo HSV-1 das mãos ocorre em crianças como resultado de autoinoculação após gengivostomatite herpética. O risco diminuiu consideravelmente com o uso de luvas. O aparecimento e evolução da doença são semelhantes aos de outros locais do corpo, exceto que há dor extrema das pontas dos dedos edemaciados (Fig. 25-17). Linfangite e linfadenite, secundárias a infecção pelo HSV da mão, são complicações possíveis, particularmente com infecção pelo HSV-2. A infecção pelo vírus do herpes simples em pacientes com AIDS é caracterizada por apresentações atípicas e localizações incomuns. As infecções herpéticas do dedo nesses pacientes podem evoluir rapidamente para a destruição completa de estruturas ungueais.



Figura 25-16 *Pseudomonas* colonizaram o espaço entre a unha e a lâmina ungueal após ocorrência de onicólise, conferindo uma cor verde à lâmina ungueal.



Figura 25-17 Herpes simples do dedo (panarício herpético). Inoculação ocorreu após exame da boca de um paciente.



Figura 25-18 Corte a lâmina ungueal para aliviar a dor e expor material subungueal para exame de KOH e para obter uma amostra da unha para exame histológico e avaliação da onicomicose.



Figura 25-19 Detritos subungueais foram expostos para amostragem. Reduza as unhas grossas com um cortador para aliviar a pressão do calçado.



Figura 25-20 Remova detritos subungueais para exame fúngico de KOH.

Infecções ungueais fúngicas

Tinha das unhas também é chamada de *tinea unguium*. Dermatófitos *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* são responsáveis pela maioria das infecções das unhas dos dedos das mãos e dos pés. Alguns patógenos ungueais não dermatofíticos (p. ex., *Scytalidium dimidiatum* e *Scytalidium hyalinum*) também podem causar infecção. Outros patógenos ungueais não dermatófitos (determinadas espécies de *Acremonium, Alternaria, Aspergillus, Fusarium, Onychocola* e *Scopulariopsis*) podem causar infecção. A *Candida albicans* pode ser ocasionalmente um patógeno na doença ungueal das mãos. Vários patógenos podem estar presentes em uma única unha. A infecção da unha pode ocorrer simultaneamente com tinha de mão ou pé ou pode ocorrer como um fenômeno isolado. Estima-se que a onicomicose acometa aproximadamente 2% a 13% da população da América do Norte e Europa. A doença também pode ocorrer em crianças. Traumatismo predispõe infecção. Há uma tendência a rotular qualquer processo que envolva a lâmina ungueal como infecção fúngica, mas muitas outras doenças cutâneas podem alterar a estrutura da unha. Cinquenta por cento das unhas espessas não são infectadas com fungo. Muitos pacientes com doença ungueal têm psoríase e não estão infectados com fungo. O diagnóstico diferencial é discutido no final desta seção.

TINHA *VS.* PSORÍASE. É difícil diferenciar as infecções fúngicas das alterações distróficas resultantes da psoríase ou de outras causas. Preparações de hidróxido de potássio (KOH), cultura e, ocasionalmente, biopsia de unidade ungueal são usadas. Estes testes são demorados e podem produzir resultados falso-negativos. O exame histológico de amostras de unha colhidas pelo clipping ungueal e corados pelo ácido periódico-Schiff (PAS) é um método preciso e simples para diferenciar onicomicose de psoríase da unha (Fig. 25-18). É igual à cultura e superior à preparação com KOH na obtenção do diagnóstico correto de infecção por dermatófitos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL. O diagnóstico de infecção fúngica das unhas pode ser estabelecido tanto com exame de hidróxido de potássio (KOH) como cultura e, ocasionalmente, biopsia da unha. Médicos sem as facilidades para realizar um exame com KOH ou cultura podem obter esses serviços de laboratórios locais ou especializados, como, nos Estados Unidos, o do University Center for Medical Micology, Departamento de Dermatologia, www.medicalmycology.org. Estes laboratórios especializados fornecem recipientes adequados para a coleta da amostra. A Mayo Medical Laboratories fornece um serviço semelhante (www.mayomedicallaboratories.com). Confirme as espécies de fungo antes de iniciar tratamento antifúngico oral. Ao realizar culturas, obtenha detritos esfacelados sob várias unhas e em partes diferentes (regiões proximais e distais de infecção) da unha infectada (Fig. 25-19). Recolha detritos subungueais sob a borda distal da unha com uma cureta. Colete amostra da superfície da unha com uma cureta ou raspe-a com uma lâmina de bisturi nº 15 (Fig. 25-20). Os fungos são encontrados na lâmina ungueal e nas células cornificadas do leito ungueal. Hifas que estão presentes na lâmina ungueal podem não ser viáveis; portanto, colete amostra das células cornificadas do leito ungueal, se possível.

Biopsia ungueal. Muitos médicos iniciam o tratamento após a confirmação da presença de hifas em uma amostra de biopsia da unha. O teste de hidróxido de potássio é o método diagnóstico mais custo-efetivo, mas uma biopsia ungueal usando *clipping* para histologia é mais sensível. Coloque o corte de unha para histologia na mesma solução de formol utilizada para biopsias de pele. O laboratório irá corar os cortes de unha com ácido periódico de Schiff, que cora hifas fúngicas. As espécies de fungos não podem ser identificadas com este método.

Técnicas de coleta de unha para cultura. Primeiro esfregue a lâmina ungueal com álcool para remover as bactérias. Os fragmentos da lâmina ungueal e restos do leito ungueal são inoculados em meio de Sabouraud com e sem antibióticos para identificar as espécies de fungos. Use meio de Sabouraud fresco com antibióticos. Os antibióticos degradam no meio antigo e não suprimem de maneira eficaz os contaminantes bacterianos. O meio do teste de dermatófito contém o antibiótico ciclo-heximida e vermelho fenol como indicador de pH. Os dermatófitos liberam metabólitos alcalinos que transformam o meio amarelo em vermelho em 7 a 14 dias. Alguns não dermatófitos, como *Scopulariopsis, Aspergillus, Penicillium,* mofos pretos e leveduras, podem causar mudança de cor e dar uma reação falsa-positiva. A lâmina ungueal e detritos rígidos podem ser amaciados adequadamente para o exame direto deixando-se os fragmentos, juntamente com algumas gotas de hidróxido de potássio, em um vidro de relógio coberto com uma placa de Petri por 24 horas. (Veja o Capítulo 13 sobre infecções fúngicas para obter detalhes sobre o exame de KOH.)

PADRÕES DE INFECÇÃO. Há quatro padrões distintos de infecção ungueal. Vários padrões de infecção podem ocorrer simultaneamente na lâmina ungueal. *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* invadem a lâmina ungueal mais frequentemente do que *T. violaceum* ou *T. tonsurans*. *Aspergillus, Cephalosporium, Fusarium* e *Scopulariopsis*, geralmente considerados contaminantes ou não patógenos, foram isolados de unhas infectadas. Eles podem ser encontrados em qualquer padrão de infecção de unhas, especialmente onicomicose subungueal distal e onicomicose superficial branca. Os contaminantes não respondem à griseofulvina ou aos agentes antifúngicos orais mais recentes. Os quatro padrões de infecção ungueal são ilustrados na Fig. 25-21.

Onicomicose subungueal distal. A onicomicose subungueal distal (Figs. 25-22 e 25-23) é o padrão mais comum de invasão ungueal. Os fungos invadem o hiponíquio, a região distal do leito ungueal. A lâmina ungueal distal torna-se amarela ou branca já que um acúmulo de detritos hiperceratóticos faz com que a unha se eleve e se separe do leito subjacente. O fungo cresce no conteúdo da lâmina, fazendo com que esfarele e fragmente. Uma grande massa composta de lâmina ungueal espessa e detritos subjacentes pode causar desconforto com calçados.

Onicomicose branca superficial. Isso é causado pela invasão da superfície da lâmina ungueal, na maioria das vezes por *T. mentagrophytes*. A superfície da unha é mole, seca e pulverulenta e pode ser facilmente retirada (Fig. 25-24). A lâmina ungueal não é espessa e permanece aderente ao leito ungueal.

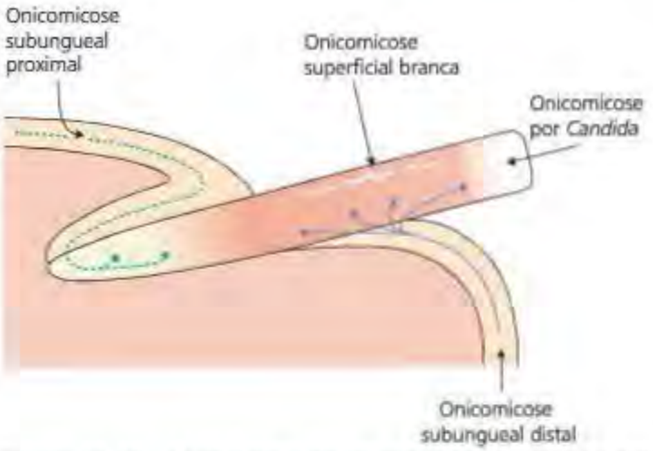


Figura 25-21 Quatro tipos de onicomicoses mostrando diferentes pontos de entrada por micro-organismos infectantes.



Figura 25-22 Onicomicose subungueal distal. Mudanças iniciais mostrando detritos subungueais na extremidade distal da lâmina ungueal.



Figura 25-23 Onicomicose subungueal distal. A infecção progrediu proximalmente formando um canal linear. A canalização é uma característica altamente típica de infecção fúngica.

Onicomicose subungueal proximal. Os micro-organismos entram na área posterior da dobra ungueal-cutícula, migram para a matriz subjacente e, finalmente, invadem a lâmina ungueal por baixo. A infecção ocorre dentro da substância da lâmina ungueal, mas a superfície permanece intacta. Há acúmulo de detritos hiperqueratóticos que faz com que a unha se desprenda (Fig. 25-25). Faixas brancas transversais começam na lâmina ungueal proximal e são carregadas distalmente com o crescimento para fora da lâmina. *T. rubrum* é a causa mais comum. Este é o padrão mais comum em pacientes com AIDS.

***Onicomicose por* Candida.** Infecção de lâmina ungueal causada por *C. albicans* é observada quase exclusivamente na candidíase mucocutânea crônica. Ela geralmente envolve todas as unhas dos dedos das mãos. A lâmina ungueal torna-se espessada e amarela-amarronzada.

Há muitos outros padrões de infecção. Estrias lineares, amarelas ou marrom-escuras surgem na extremidade distal e crescem proximalmente em alguns padrões. Em outros, parte da lâmina ungueal ou toda ela pode ficar amarela; nessas áreas, a unha pode ser separada do leito subjacente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A psoríase é mais comumente confundida com onicomicose, e as duas doenças podem coexistir. Existe mais confusão, pois a doença psoriática ungueal pode apresentar-se como um fenômeno isolado, sem outros sinais cutâneos. A única característica distintiva da psoríase, *pitting* da superfície da lâmina ungueal, não é uma característica da infecção fúngica. Leuconíquia, a ocorrência de manchas ou faixas brancas que aparecem proximalmente e avançam na unha, provavelmente é causada por traumatismo de pequeno porte e pode ser confundida com onicomicose subungueal proximal. Eczema ou hábitos de arrancar a dobra ungueal proximal induzem a ondulação e formação de sulcos da lâmina ungueal, mas sua substância permanece íntegra e dura. Inúmeras doenças ungueais menos comuns podem ser confundidas com *tinea unguium*.

PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA. Onicomicose por *Trichophyton rubrum* frequentemente ocorre em vários membros da mesma família em diferentes gerações. A infecção é rara em pessoas que se casam com famílias infectadas. Os indivíduos predispostos podem adquirir infecção por *T. rubrum* na infância de seus progenitores infectados. A infecção permanece assintomática e localizada na região plantar. A invasão da unha começa na vida adulta, possivelmente de traumatismo ungueal.

QUESTÕES DE QUALIDADE DE VIDA. A onicomicose afeta a vida do paciente física e psicologicamente. Pode ter um efeito negativo sobre a qualidade de vida por meio de estigma social e perturbação das atividades diárias. Os problemas são constrangimento, problemas funcionais no trabalho, redução das atividades sociais, medo de espalhar a infecção para outras pessoas e uma incidência significativa de dor. A onicomicose pode dificultar a posição de pé, caminhadas e práticas de exercícios. Os prejuízos físicos associados podem resultar em parestesia, dor, desconforto e perda de destreza manual. Os pacientes também podem sofrer de perda de autoestima e interação social. As companhias de seguros consideram esta doença uma *perturbação estética* e são relutantes em pagar o tratamento a menos que o paciente esteja fisicamente debilitado em decorrência da doença.



Figura 25-24 Onicomicose branca superficial. A superfície é mole, seca e pulverulenta e pode ser facilmente retirada. A lâmina ungueal não é espessada e não se separa do leito ungueal.



Figura 25-25 Onicomicose subungueal proximal. Invasão fúngica da lâmina proximal produz leuconíquia. A infecção pode envolver toda a espessura da lâmina proximal.

TRATAMENTO

AGENTES ORAIS: TERBINAFINA, ITRACONAZOL, FLUCONAZOL. Estes fármacos penetram no tecido queratinizado. Os níveis atingidos na lâmina ungueal excedem aqueles do plasma. Os níveis terapêuticos persistem nas unhas por, pelo menos, 1 mês após a descontinuação da terapia. A terbinafina tem taxas de cura mais altas e uma taxa mais lenta de recidiva. O itraconazol pode influenciar o nível de muitos fármacos. A terbinafina é relativamente livre de interações. A Tabela 25-1 discute as dosagens recomendadas.

Terbinafina contínua. O tratamento contínuo com terbinafina é a terapia ideal para onicomicose. A terbinafina contínua (250 mg/dia por 12 semanas) é significativamente mais eficaz do que o itraconazol intermitente (400 mg/dia por 1 semana a cada 4 semanas por 12 semanas) no tratamento de onicomicose da unha dos dedos do pé. A terbinafina contínua é mais eficaz do que os esquemas de terbinafina intermitente e apresenta a mesma segurança. *PMID: 16467022*

A griseofulvina é menos eficaz do que os agentes antifúngicos mais recentes. O desbastamento periódico da unha infectada durante o curso do tratamento pode aumentar a taxa de cura.

FATORES PROGNÓSTICOS. Uma variedade de sinais clínicos presentes na avaliação clínica inicial indica um prognóstico global reservado para a cura definitiva da onicomicose (ver pág. 960).

RESPOSTA AO TRATAMENTO. A cura de todas as 10 unhas dos pés pode ser inatingível. Uma lâmina ungueal com uma aparência normal nem sempre é possível após um esquema terapêutico bem-sucedido para onicomicose. É provável que haja alguma mudança residual após infecção crônica. A erradicação bem-sucedida do fungo pode deixar a unha anormal, e as alterações residuais podem não estar relacionadas com a infecção ou ser resultado de danos à unidade ungueal decorrente de doença de longa duração (p. ex., onicólise). Os critérios clínicos e micológicos são importantes para determinar o diagnóstico e a resolução de onicomicose. Em casos graves de onicomicose, até 10% da superfície da unha apresentam probabilidade de continuar com aparência anormal mesmo quando a micologia indica cura da infecção fúngica.

São necessários 12 a 18 meses para que uma nova lâmina ungueal do dedo do pé se forme, e 4 a 6 meses para que uma unha da mão substitua outra doente. Imediatamente após a conclusão da terapia, a unha em geral não parece livre da infecção. Pode haver uma região proximal da unha aparentemente normal, que representa a lâmina ungueal recentemente formada que é desprovida de infecção. O desaparecimento visível da infecção irá ocorrer após o processo de *turnover* da lâmina ungueal ser concluído. Se houver sugestão de onicomicose com base na observação clínica, exames laboratoriais diagnósticos devem ser realizados. Se estes produzirem achados negativos, devem ser repetidos. As manifestações clínicas de outros distúrbios ungueais – como psoríase, neoplasias e líquen plano – podem imitar

Tabela 25-1 Agentes Antifúngicos Orais para Tratamento de Tinha das Unhas

Agente antifúngico	Indicação	Dosagem	Monitoramento	Taxa de cura micológica (%)
Terbinafina	Terapia de primeira linha para infecções dermatofíticas (maioria dos casos de onicomicose)	Contínua: terbinafina 250 mg/dia (12 semanas para infecção de unha do pé, 6 semanas para infecção de unha da mão)	Hemograma completo, teste de função hepática no momento basal e a cada 4-6 semanas durante o tratamento	70-88
		Dosagem de pulso: terbinafina 500 mg/dia × 1 semana por mês × 3 meses	Sem recomendação	58,7
Itraconazol	Terapia alternativa de primeira linha de infecções dermatofíticas Terapia preferida para infecções não dermatofíticas e por *Candida*	200 mg/dia durante 6 semanas (dedos das mãos) e por 12 semanas (dedos dos pés)	Teste de função hepática e a cada 4-6 semanas durante o tratamento	45,8-63
		Dosagem de pulso: 200 mg 2 vezes por dia na primeira semana de cada mês; unhas dos dedos das mãos, 2-3 pulsos; unhas dos dedos dos pés, 3-4 pulsos	Nenhum	38,3
Fluconazol	Tratamento de primeira linha para infecções por *Candida* mas também ativo contra dermatófitos	Uma dose de 150 mg toda semana por 9 meses	Nenhuma	47

Adaptado de Finch JJ, Warshaw EM: Toenail onychomycosis: current and future treatment options, *Dermatol Ther* 20(1):31-46, 2007 (doi:10.1111/j.1529-8019.2007.00109.x). *PMID: 17403258*

FATORES DE MAU PROGNÓSTICO PARA CURA DE ONICOMICOSE

1. Áreas de envolvimento ungueal > 50%
2. Doença lateral significativa
3. Hiperqueratose subungueal > 2 mm
4. Estrias brancas/amarelas ou alaranjadas/marrons na unha
5. Onicomicose distrófica total (com envolvimento da matriz)
6. Micro-organismos sem resposta (p. ex., *Scytalidium*)
7. Pacientes com imunossupressão
8. Diminuição da circulação periférica



Áreas de envolvimento ungueal > 50%



Doença lateral significativa



Queratose subungueal > 2 mm



Estrias branco-amarelas ou marrom-alaranjadas



Onicomicose distrófica total

Adaptado de *J Am Acad Dermatol* 56(6):939, 2007. PMID: 17307276

as da onicomicose, mas podem ser diagnosticadas através de biopsia da unidade ungueal.

PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA. A prevenção de recorrência de tinha de pé pode evitar a recorrência de onicomicose. O uso prolongado de um agente antifúngico tópico aplicado ao redor dos dedos, após a resposta clínica de onicomicose com um agente oral, pode evitar a reinfecção da unha. O uso de um creme antifúngico tópico por 1 ano após a cura clínica de onicomicose evitou reinfecção no período de acompanhamento de 12 meses. Uma aplicação do creme de terbinafina duas vezes por semana na área das unhas, entre os dedos dos pés e nas plantas, seria um programa de prevenção razoável. O traumatismo das pontas das unhas decorrente do uso de sapatos apertados pode ser o único evento mais importante para incentivar a invasão de hifas na região do hiponíquio que leva a onicomicose subungueal distal. Sapatos ou botas que criam uma atmosfera confinada, úmida e quente facilitam o desenvolvimento de infecção fúngica. Proteja os pés em chuveiros comuns. Pós-medicamentos aplicados diretamente nos espaços interdigitais e plantas (não derramando nos sapatos) ajudarão a manter um ambiente seco, mas provavelmente não irão evitar a recorrência.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O itraconazol tem afinidade pelas enzimas do citocromo P-450 e, portanto, tem o potencial para interações. A terbinafina não é metabolizada através deste sistema e tem pouco potencial para interação medicamentosa. As interações medicamentosas em geral são menos graves com fluconazol do que com itraconazol.

MONITORAMENTO LABORATORIAL. Muitos médicos verificam a função hepática e hemograma completo antes e após 6 semanas durante o tratamento com terbinafina. Os exames laboratoriais não são necessários durante a administração de pulso de itraconazol.

SEGURANÇA DE AGENTES ORAIS. Terbinafina e itraconazol estão disponíveis em uma forma genérica com considerável segurança. Os pacientes têm a impressão de que eles causam muitos efeitos colaterais, principalmente doença hepática. Esses fármacos têm sido usados na Europa e nos Estados Unidos há vários anos. Eles têm uma baixa incidência de efeitos colaterais graves.

TAXAS DE RECORRÊNCIA. Estudos da terbinafina e itraconazol demonstraram que, em 5 anos, 23% dos pacientes tratados com terbinafina e 53% dos pacientes tratados com itraconazol tiveram uma recidiva ou reinfecção depois de atingir a cura micológica com 1 ano. Com 5 anos de acompanhamento, 13% do grupo do itraconazol e 46% do grupo terbinafina permaneceram livres da doença. Outro estudo mostrou que 11% dos que responderam à terbinafina apresentaram evidências de recidiva 18 a 21 meses após a cessação do tratamento. *PMID: 17403258* Os pacientes tratados com itraconazol ou terbinafina que apresentaram recorrência de onicomicose podem ser retratados com taxas de resposta similares aos do curso inicial.

REDUÇÃO MECÂNICA DA LÂMINA UNGUEAL INFECTADA. Um alicate cortador de unhas pode ser usado para remover quantidades substanciais de detritos espessos, duros. Deve-se inserir a extremidade pontiaguda do instrumento o máximo possível entre a unha doente e o leito ungueal. A lâmina ungueal aderente espessa pode ser reduzida lixando ou cortando as camadas superficiais com o cortador. A remoção da unha infectada pode acelerar a resolução da infecção.

REMOÇÃO CIRÚRGICA. Unhas dolorosas ou extremamente infectadas (geralmente a unha do hálux) podem ser removidas por meio de um procedimento cirúrgico simples.

AVULSÃO NÃO CIRÚRGICA DAS DISTROFIAS UNGUEAIS. Se as unhas estiverem muito espessas na linha de base, considere a oclusão com creme de ureia a 40% sob fita adesiva, além de terapia oral. Unhas distróficas sintomáticas podem ser removidas sem dor com um composto de ureia (Fig. 25-26). A técnica tem sua maior aplicação na remoção de unhas micóticas hipertróficas e pode ser usada para tratar outras condições ungueais hipertróficas da lâmina ungueal, como unhas psoriáticas. O procedimento também facilita o tratamento subsequente com agentes antifúngicos tópicos. A técnica remove apenas as unhas com alterações grosseiras ou distróficas, e não as unhas normais. Gel ou creme de ureia a 40% está disponível no mercado ou para ser comprado com prescrição.

Uma fita adesiva de tecido é usada para cobrir a pele normal ao redor da lâmina ungueal afetada, que foi previamente tratada com tintura de benjoim. O creme de ureia geralmente é aplicado diretamente na superfície da unha e coberto com um pedaço de envoltório plástico. Este, por sua vez, é coberto com um dedo que é cortado de uma luva de plástico e mantido no local com fita adesiva. Os pacientes são instruídos a manter a área completamente seca com o auxílio de luvas de plástico ou botas.

Uma técnica alternativa usa feltro adesivo (tecido de algodão) e esparadrapo adesivo, elástico, impermeável (Blenderm®*). Corta-se um orifício em forma de unha em um pedaço de tecido de algodão, e o tecido é aplicado com a superfície adesiva para

*Nota da Revisão Científica: Não disponível no Brasil.



Figura 25-26 Avulsão não cirúrgica de distrofias ungueais. Um medicamento com ureia a 40% é ocluído para remover a lâmina ungueal infectada.

baixo, na face dorsal do dedo do pé de modo que apenas a unha seja exposta através do orifício. O poço é preenchido com o creme de ureia e coberto com fita Blenderm®. O paciente retorna ao médico em 7 a 10 dias. Neste momento, as unhas tratadas são removidas, quando possível, seja por elevação da lâmina ungueal inteira do leito ungueal ou através do corte das partes anormais com um cortador de unhas. Isso é seguido por curetagem leve até que a unha clinicamente normal seja atingida em todas as margens.

Traumatismo

ONICÓLISE

A onicólise, separação indolor da unha do leito ungueal, é comum. A separação geralmente começa no sulco distal e progride de maneira irregular e proximal, fazendo com que pequena ou grande parte da lâmina seja separada. A parte não aderente da unha é opaca com uma coloração branca (Fig. 25-27), amarela (Figs. 25-28 e 25-29) ou verde. As causas da onicólise incluem psoríase, traumatismo, infecções por *Candida* ou *Pseudomonas*, fármacos internos, fotoquimioterapia PUVA, contato com produtos químicos, maceração decorrente de imersão prolongada e dermatite de contato alérgica (p. ex., a endurecedor de unhas e adesivos). Sabe-se que a onicólise está associada a doenças da tireoide (principalmente hipertireoidismo). Considere a triagem de pacientes com onicólise inexplicada para doença da tireoide assintomática.

Quando outros sinais de doença de pele estão ausentes, a onicólise é mais frequentemente observada em mulheres com unhas compridas das mãos. Com uma atividade normal, a unha estendida inadvertidamente bate em objetos e atua como uma alavanca para levantar a unha do leito ungueal. Forçar um palito de madeira entre a lâmina ungueal e o leito ungueal durante a manicure pode causar a separação.

TRATAMENTO. Todas as unhas separadas são removidas, e os dedos são mantidos secos. Remover a unha separada elimina a alavanca e o ressecamento desestimula a infecção. Não se deve cobrir as unhas cortadas; a oclusão promove maceração. Qual-



Figura 25-27 Onicólise. Separação da lâmina ungueal começa no sulco distal. Traumatismo de pequeno porte nas unhas longas dos dedos das mãos é a causa mais comum.



Figura 25-28 Onicólise. A cor amarela pode indicar uma infecção secundária por *Candida*. Psoríase e tinha têm uma aparência semelhante.



Figura 25-29 Onicólise. Envolvimento de muitas unhas simultaneamente é a apresentação típica.

quer forma de manipulação deve ser desencorajada. Evite a exposição a substâncias irritantes de contato. Geralmente, a levedura cresce no espaço entre a unha e o leito ungueal. Use agentes líquidos de uso tópico que podem fluir sob a unha, como tintura antifúngica que contém miconazol. Use fluconazol oral (Diflucan®) para os casos resistentes. Um curso curto de fluconazol (p. ex., 150 mg por dia durante 5-7 dias) pode precisar ser repetido à medida que a unha cresce.

FOTO-ONICÓLISE. A onicólise pode ser precipitada pela exposição à radiação ultravioleta. Pode ocorrer foto-onicólise com o uso de antibióticos como tetraciclina e drogas citotóxicas. Alterações nas unhas com taxanos, principalmente docetaxel, são relatadas em até 30% a 40% dos pacientes. A exposição semanal prolongada ao paclitaxel, outros taxanos e a antraciclinas causa onicólise em alguns pacientes, que pode ser precipitada pela exposição à luz solar. Os pacientes que receberam esses medicamentos devem proteger as suas unhas da luz solar. A reação não garante a interrupção do tratamento.

HÁBITOS DE ROER UNHAS E CUTÍCULAS

O ato de roer unhas é um hábito nervoso que geralmente começa na infância e dura anos. Uma ou todas as unhas podem ser mastigadas até a lúnula. A lâmina ungueal é talhada e mordida do leito ungueal pelos dentes. O crescimento das unhas ocorre durante períodos de atividade física, diferentemente do que ocorre nos períodos de inatividade física. Tiras finas de pele na parte lateral e proximal do leito ungueal também podem ser retiradas (Fig. 25-30).

Os pacientes estão conscientes de seu hábito, mas parecem incapazes de controlá-lo. Em um estudo, pintar a lâmina ungueal com uma preparação de gosto ruim, como *Nail Cure* (Purepac®*) ou *Sally Hansen Nail Biter* causou uma discreta aversão e resultou em melhoras significativas no comprimento das unhas. Um segundo método eficaz de reversão do hábito é fazer com que esses pacientes realizem outros afazeres sempre que tenham o desejo de roer a unha ou que se percebam roendo as unhas.

*Nota da Revisão Científica: Não disponível no Brasil.



Figura 25-30 Roedura de unhas, cutícula e dedos.

ESCORIAÇÃO DA LÂMINA UNGUEAL

Cavar ou escoriar a lâmina ungueal é muito menos comum do que roer. Esta prática destrutiva pode resultar em deformidade grosseira da lâmina ungueal.

LACERAÇÃO DA PELE (Hangnail)

Tiras triangulares de pele podem separar-se das dobras ungueais laterais, particularmente durante os meses de inverno. As tentativas de remoção podem causar dor e extensão do rasgo na derme. A pele separada deve ser cortada antes que ocorra extensão. A lubrificação constante das pontas dos dedos com cremes para a pele (p. ex., Aquaphor® pomada†) e evitar a imersão repetida da mão em água são medidas benéficas.

ONICOCRIPTOSE

As unhas dos pés e das mãos encravadas são comuns; o halux é mais frequentemente afetado. A unha atravessa a dobra ungueal lateral e entra na derme, onde atua como um corpo estranho. Os primeiros sinais são dor e edema. A área de penetração torna-se purulenta e edematosa à medida que o tecido de granulação exuberante cresce ao lado da unha penetrante (Fig. 25-31). Unhas encravadas são causadas por pressão lateral de sapatos inadequados, corte inadequado ou excessivo da lâmina ungueal lateral ou traumatismo.

†Nota da Revisão Científica: Unheiro é chamado popularmente no Brasil de micose de unha, o que não é o caso.



Figura 25-31 Unha encravada estimulou a formação de tecido de granulação.

TRATAMENTO

Unha encravada sem inflamação. Separe as extremidades distal anterior e lateral de uma unha do pé encravada do tecido mole adjacente com um filete de algodão absorvente revestido em colódio. Isso confere alívio imediato da dor e fornece uma área firme para a continuação do crescimento da unha. O colódio fixa o algodão no local, impermeabiliza a área e possibilita banhos. A inserção do algodão pode exigir reinserção em 3 a 6 semanas. O algodão sem colódio pode ser usado, mas pode ter de ser substituído com frequência. Este método não é aplicável para pacientes com inflamação aguda e infecção da dobra ungueal lateral.

Unha encravada com inflamação. A dobra ungueal lateral é infiltrada com 1% ou 2% de lidocaína (Xilocaína). Uma tesoura para divisão das unhas é inserida sob a unha encravada paralelas à dobra ungueal lateral. A ponta é inserida em direção à matriz até encontrar resistência, e as unhas em forma de cunha são cortadas e removidas. O tecido de granulação é reduzido com a aplicação de nitrato de prata ou removido com a cureta. Por alguns dias, o local inflamado é tratado com uma compressa úmida e fria de água ou solução de Burow até que o edema e a inflamação desapareçam. Devem-se usar sapatos que possibilitem que a unha dos dedos dos pés não seja comprimida. A nova unha é forçada para cima e ao longo da dobra ungueal lateral inserindo-se algodão sob a margem ungueal lateral e possibilitando que ela permaneça no local por dias ou semanas.

Unha encravada recorrente. Os pacientes com recidiva de unhas encravadas podem precisar do uso de fenol líquido para destruição permanente das porções laterais da matriz ungueal. O uso de antibióticos por via oral como terapia adjuvante no tratamento de unhas encravadas não desempenha um papel na diminuição do tempo de cura ou morbidade pós-procedimento.

HEMATOMA SUBUNGUEAL

O hematoma subungueal (Fig. 25-32) pode ser causado por traumatismo na lâmina ungueal, que provoca sangramento imediato e dor. A quantidade de sangue pode ser suficiente para causar a separação e perda da lâmina ungueal. O método tradicional de punturas na unha com a ponta de um clipe de papel bem quente continua a ser o método mais rápido e eficaz de drenagem do sangue. Alternativamente, *laser* de dióxido de carbono pode ser usado para derreter a unha no centro da área de coloração e descomprimir o hematoma. Não é necessária anestesia com este procedimento. A trepanação da unha com broca de mão, broca de dentista ou a lâmina de um bisturi de ponta fina pode ser dolorosa devido à pressão necessária para perfurar a unha. Com frequência, é necessário bloqueio do nervo digital quando métodos de perfuração são usados. O traumatismo da dobra ungueal proximal causa hemorragia que pode não ser aparente durante dias. A lâmina ungueal pode surgir da dobra ungueal com manchas de sangue que permanecem até que a unha cresça. Crianças menores com hematoma subungueal podem ser vítimas de abuso infantil.

HIPERTROFIA UNGUEAL

O espessamento da lâmina ungueal pode ocorrer com sapatos apertados ou outras formas de traumatismo crônico. A lâmina ungueal é marrom, muito espessa e aponta para um lado (Fig. 25-33). Os sapatos comprimem a lâmina ungueal contra o dedo e provoca dor. A substância da lâmina ungueal pode ser reduzida com uma lixa ou uma lima, ou a unha pode ser removida, e a matriz ungueal pode ser permanentemente destruída com fenol para que a unha não cresça novamente.



Figura 25-32 Hematoma subungueal. Infecção por *Pseudomonas* ou *Proteus* pode ser suspeita se não houver nenhuma história de traumatismo.



Figura 25-33 Hipertrofia ungueal. A lâmina ungueal torna-se espessa e distorcida, muitas vezes causando desconforto quando os sapatos são calçados.



Figura 25-34 Manchas brancas (leuconiquia ponteada). Achado comum frequentemente confundido com uma infecção fúngica.

MANCHAS OU FAIXAS BRANCAS

As manchas brancas (leuconíquia *punctata*) na lâmina ungueal, um achado muito comum, possivelmente resulta de manipulação da cutícula ou outras formas brandas de traumatismo (Fig. 25-34). As manchas ou faixas podem aparecer na lúnula ou podem aparecer espontaneamente na placa ungueal e, posteriormente, desaparecer ou crescer com a unha. A psoríase da matriz ungueal média também pode produzir essa mudança.

RACHADURAS DA LÂMINA DISTAL (UNHAS FRÁGEIS)

A quebra em camadas ou a descamação da lâmina ungueal distal pode assemelhar-se ou ser análoga à descamação da pele seca (Fig. 25-35). Esta alteração ungueal é encontrada em aproximadamente 20% da população adulta. A imersão repetida em água e o uso frequente de removedores de esmalte aumentam a incidência de unhas frágeis, particularmente nas mulheres. As medidas locais para reidratar a lâmina ungueal devem ser iniciadas. Um hidratante pode ser aplicado após as unhas serem mergulhadas em água. A proteção com luvas de borracha sobre luvas de algodão e aplicação de lubrificantes pesados (p. ex., Aquaphor® pomada) diretamente na lâmina ungueal proporcionam melhora. O agente hidratante pode ser aplicado sob oclusão com uma luva ou meia de algodão. O esmalte da unha pode retardar a evaporação da água da lâmina ungueal. Ele deve ser removido e reaplicado não mais que uma vez por semana. Uma série de produtos para condicionamento das unhas (p. ex., produtos para unhas Elon®) estão disponíveis *online* na loja de produtos farmacêuticos Dartmouth (www.ilovemynails.com) e em farmácias. Os pacientes com unhas frágeis que recebem a vitamina do complexo B biotina (2,5 mg/dia) podem melhorar e apresentar um aumento de até 25% na espessura da lâmina ungueal. Uma dose de 10 mg de silício orgânico por dia tem efeito semelhante e uma forma útil é o ácido ortossilícico estabilizado com colina.

DEFORMIDADES POR HÁBITO-TIC

A deformidade por hábito-tic é um achado comum e é causada por morder ou puxar um corte de dobra ungueal proximal do polegar com a unha do indicador. Embora a doença seja mais comum nas unhas do polegar, todas as unhas podem ser acometidas. A lesão geralmente é percebida como um achado incidental em um paciente que procura tratamento para outra doença cutânea. O defeito resultante consiste em uma faixa longitudinal de sulcos horizontais que frequentemente têm uma coloração amarela. A faixa estende-se da dobra ungueal proximal até a extremidade da unha (Fig. 25-36). Isso não deve ser confundido com ondulação da unha que ocorre na paroníquia crônica ou inflamação eczematosa crônica das dobras ungueais proximais. As ondulações da inflamação crônica aparecem como ondas arredondadas (Fig. 25-37), em contraste com os sulcos acentuados, um pouco espaçados, produzidos pela manipulação contínua.

O método de formação é demonstrado para o paciente. Alguns pacientes não estão cientes do seu hábito, e outros que admitem que roem as unhas podem não perceber que criaram o defeito. Os pacientes que abandonam a manipulação podem ter crescimento relativamente normal das unhas; no entanto, existem aqueles que acham impossível parar.

Do ponto de vista psiquiátrico, nem sempre fica claro como classificar os distúrbios do hábito-tic. A heterogeneidade de comportamentos complica o processo de diagnóstico. Em alguns casos, pode ser classificado como transtorno obsessivo-compulsivo. Em outros casos, o comportamento é automático, tendo semelhanças com o transtorno de controle do impulso tricotilomania, que pode estar relacionado ao transtorno obsessivo-compulsivo. O transtorno obsessivo-compulsivo por vezes responde ao inibi-



Figura 25-35 Descamação ungueal distal. A unha divide-se em camadas ou a lâmina ungueal descasca, uma mudança análoga à escamação da pele seca.



Figura 25-36 Deformidade de hábito-tic. Achado comum nos polegares causado pelo arrancamento da dobra ungueal próxima com o dedo indicador.



Figura 25-37 Ondulação ungueal causada por inflamação crônica da dobra ungueal proximal. Após o eczema ser controlado, há crescimento normal da unha.

dor da recaptação de serotonina, a fluoxetina (Prozac®), e os pacientes com deformidade por hábito-tic podem responder a esta medicação.

DISTROFIA UNGUEAL MEDIANA

A distrofia ungueal mediana é uma alteração da lâmina ungueal distinta de origem desconhecida. A rachadura longitudinal aparece no centro da lâmina ungueal. Várias rachaduras finas projetam-se da linha lateralmente, conferindo a aparência de um pinheiro. O polegar é mais frequentemente acometido (Fig. 25-38). Não há tratamento, e, após alguns meses ou anos, pode-se esperar que a unha volte ao normal. As recorrências são possíveis.



Figura 25-38 Distrofia ungueal mediana.

UNHA EM TELHA (CURVATURA)

O dobramento para dentro das bordas laterais da unha resulta em uma unha em forma de tubo ou telha (Fig. 25-39). O leito ungueal é levado para dentro do tubo e pode tornar-se doloroso. As unhas dos pés são mais comumente acometidas do que as unhas das mãos. Acredita-se que a compressão dos sapatos provoca as unhas em telha, mas a etiologia é incerta. Se a dor for significativa, a remoção cirúrgica das unhas ou a reconstrução da unidade ungueal é necessária.

A UNHA E AS DOENÇAS INTERNAS

LINHAS DE BEAU

As linhas do Beau são depressões transversais de todas as unhas que aparecem na base da lúnula semanas após um evento estressante ter interrompido temporariamente a formação da unha (Fig. 25-40). As linhas progridem distalmente com o crescimento normal da unha e depois desaparecem na borda livre. Elas desenvolvem em resposta a muitas doenças, como sífilis, diabetes melito não controlada, miocardite, doença vascular periférica e deficiência de zinco, e a doenças acompanhadas por febres altas, tais como a escarlatina, sarampo, caxumba, doença da mão-pé-boca e pneumonia, e a agentes quimioterápicos.

SÍNDROME DA UNHA AMARELA

A síndrome da unha amarela é uma condição adquirida rara definida pela presença de unhas amarelas associada a linfedema e/ou manifestações respiratórias crônicas. As manifestações respiratórias crônicas incluem derrames pleurais, bronquiectasia, sinusite crônica e pneumonias recorrentes. O surgimento espontâneo de unhas amarelas ocorre antes, durante ou depois de determinadas doenças respiratórias e em doenças associadas a linfedema. Os pacientes observam que o crescimento das unhas retarda e parece parar. A lâmina ungueal pode tornar-se excessivamente curvada e adquire coloração amarelo-escura (Fig. 25-41). A superfície permanece lisa ou adquire sulcos transversais, indicando variações na taxa de crescimento; as unhas crescem a uma taxa menor que a metade da taxa normal. Pode ocorrer separação parcial ou total da lâmina ungueal. As unhas apresentam uma curvatura maior



Figura 25-39 Unhas em telha (hipercurvatura). Dobramento interno das bordas laterais da unha resulta em unha em forma de tubo ou telha.



Figura 25-40 Linhas de Beau. Depressão transversa da lâmina ungueal, que ocorre algumas semanas depois de determinadas doenças.



Figura 25-41 Síndrome da unha amarela.



Figura 25-42 Unhas em colher (coiloníquia). A maioria dos casos é uma variante do normal.



Figura 25-43 Baqueteamento digital. As falanges distais são aumentadas para uma forma arredondada bulbosa. A unha aumenta e torna-se curvada, rígida e engrossada.

sobre o eixo longo, as cutículas e lúnula são perdidas, e, em geral, todas as unhas são envolvidas. As unhas crescem muito lentamente, a uma taxa de 0,1 a 0,25 mm/semana, em comparação com 0,5 a 2 mm/semana para as unhas dos dedos das mãos do adulto normal. As unhas que crescem lentamente com frequência se tornam mais espessas. O comprometimento linfático associado à síndrome das unhas amarelas parece ser secundário e predominantemente de natureza funcional, e não resultado de mudanças estruturais. A pigmentação amarelada da unha foi relatada em pacientes com AIDS. As unhas podem melhorar espontaneamente, mesmo quando a doença associada não melhora. Vitamina E por via oral em doses de até 800 unidades internacionais/dia por até 18 meses pode ajudar. As unhas amarelas que foram tratadas com uma solução de vitamina E a 5% (contendo DL-α-tocoferol em dimetilsulfóxido), duas gotas duas vezes ao dia para a placa ungueal, apresentou melhora clínica acentuada e um aumento na taxa de crescimento das unhas. As unhas amarelas melhoram em cerca de metade dos pacientes, muitas vezes sem terapia específica.

UNHAS EM COLHER

A elevação lateral e a depressão central da lâmina ungueal fazem com que a unha adquira uma forma de colher; isso é chamado de coiloníqua (Fig. 25-42). As unhas em colher são observadas em crianças normais e podem persistir durante toda a vida sem quaisquer anomalias associadas. Relatou-se que o surgimento espontâneo de unhas em colher ocorre com anemia ferropriva e em 50% dos pacientes com hemocromatose idiopática. A unha volta ao normal quando a anemia é corrigida.

BAQUETEAMENTO DOS DEDOS

O baqueteamento (*clubbing*) dos dedos (unhas de Hipócrates) é uma característica distinta associada a inúmeras doenças, mas pode ocorrer como uma variante normal. O baqueteamento é indolor, a menos que associado a osteoartropatia hipertrófica pulmonar, e então há dor e edema periarticular, na maioria das vezes nos punhos, tornozelos, joelhos e cotovelos (Fig. 25-43).

As características do baqueteamento ocorrem em etapas. A primeira é o eritema periungueal e um amolecimento do leito ungueal, dando uma sensação esponjosa à palpação. A dobra ungueal proximal parece que flutua sobre o tecido subjacente. Em seguida há um aumento no grau normal do ângulo de 160° entre o leito ungueal e a dobra ungueal proximal. Lovibond (ângulo de Lovibond) mostrou que, quando observado da face lateral, um ângulo superior a 180 graus feito pela unha quando sai da dobra ungueal proximal pode diferenciar o baqueteamento verdadeiro de outras condições, como curvamento das unhas e paroníquia.

Um aumento na profundidade das falanges distais é a última alteração. As falanges distais dos dedos das mãos e dos pés são aumentadas para uma forma arredondada bulbosa. A unha aumenta e torna-se curvada, rígida e espessa. O processo geralmente leva anos.

Fator de crescimento vascular endotelial pode desempenhar um papel central no desenvolvimento de baqueteamento. É um fator derivado de plaquetas induzido por hipoxia e é produzido por diversas neoplasias malignas.

Todos os pacientes com cardiopatia congênita cianótica têm baqueteamento. Na América do Norte, 80% do baqueteamento

adquirido estão associados a doença pulmonar. O baqueteamento está associado a uma variedade de doenças pulmonares, doenças cardiovasculares, cirrose, colite e doença da tireoide. Um terço dos pacientes com câncer de pulmão tem evidências de baqueteamento. As mudanças são permanentes. *PMID: 17976417*

UNHAS DE TERRY

As unhas de Terry são brancas ou rosa-claro, mas mantêm uma faixa distal, rosa, normal, de 0,5 a 3 mm (Fig. 25-44). Os achados estão associados a cirrose, insuficiência cardíaca congestiva crônica, diabetes melito de início na idade adulta e idosos. Especula-se que as unhas de Terry são uma parte do envelhecimento e que, como doenças associadas, "envelhecem" a unha. Essas alterações não estão associadas a hipoalbuminemia e anemia.



Figura 25-44 Unhas de Terry. O leito ungueal é branco com apenas uma zona estreita de rosa na extremidade distal.

Tabela 25-2 Alterações da Cor das Unhas

Etiologia	Padrão de mudança de cor
Unhas marrons	
Antimaláricos	Azul, marrom difuso
Agentes quimioterapêuticos para câncer (Tabela 25-4)	Faixas pretas transversais
Hiperbilirrubinemia	Marrom difuso
Nevos juncionais	Faixas marrons longitudinais
Desnutrição	Faixas marrons difusas ou pretas
Melanócito que estimula supersecreção de hormônio Doença de Addison Doença de Cushing (após adrenalectomia) Tumor hipofisário	Faixas marrons longitudinais
Melanoma	Faixas longitudinais, podem aumentar com largura (sinal de Hutchinson)
Achado normal em mais de 90% dos negros	Faixas marrons longitudinais
Revelador fotográfico	Marrom difuso
Unhas verdes	
Pseudomonas	Estrias e placas verdes
Unhas amarelas	
Síndrome da unha amarela	Amarelo difuso
Onicólise	Separação ungueal distal
Unhas azuis (pretas)	
Tratamento com zidovudina para AIDS	Azul difuso
Antimaláricos	Azul difuso
Minociclina	Azul difuso
Doença de Wilson	Azul difuso
Hemorragia	Irregular

COR E ALTERAÇÕES INDUZIDAS POR FÁRMACOS

As alterações na cor das unhas podem resultar de uma mudança de cor na lâmina ungueal ou no leito ungueal. Vários artigos listam as mudanças associadas à pigmentação ungueal. Algumas dessas mudanças são listadas nas Tabelas 25-2 e 25-3. Agentes quimioterápicos para câncer foram associados a uma variedade de alteracões na unidade ungueal.

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Inúmeras síndromes congênitas implicam alterações nas unhas. As síndromes mais amplamente compreendidas têm um padrão de herança autossômico dominante.

Entre outros sinais de paquioníquia congênita, existem leitos ungueais amarelos muito espessos com unhas elevadas, hiperqueratose palmar e plantar, e espessamento queratótico branco da língua. Alguns pacientes têm dentes erupcionados ao nascimento. Na síndrome unha-patela, há unhas curtas defeituosas e patela pequena ou ausente, além de outros sinais.

Tabela 25-3 Unha Branca ou Alterações do Leito Ungueal

Doença	Aparência clínica
Anemia	Branco difuso
Arsênico	Linhas de Mees: linhas brancas transversais
Cirrose	Unhas de Terry: maior parte da unha, zona rosa na extremidade distal (Fig. 25-44)
Leuconiquia congênita (autossômico dominante, variedade de padrões)	Síndrome de leuconiquia, edema dos nós dos dedos, surdez; achado isolado; branco parcial
Doença de Darier	Estrias brancas longitudinais
Unha metade-metade	Branco proximal, rosa distal; azotemia
Febres altas (algumas doenças)	Linhas brancas transversais
Hipoalbuminemia	Linhas de Muehrcke: faixas transversais pareadas fixas
Hipocalcemia	Branco variável
Desnutrição	Branco difuso
Pelagra	Branco leitoso difuso
Leuconiquia ponteada	Manchas brancas comuns
Tinha e levedura	Padrões variáveis
Toxicidade ao tálio (veneno de rato)	Branco variável
Traumatismo	Manicure repetida: estrias transversais
Deficiência de zinco	Branco difuso

TUMORES

Relatou-se a ocorrência de um número limitado de tumores ao redor das unhas e sob elas (Tabela 25-4).

VERRUGAS. O crescimento periungueal mais comum é a verruga periungueal, discutida no Capítulo 12. As verrugas são mais comuns em crianças que roem as unhas. As verrugas nas dobras ungueais e na ponta dos dedos da mão podem estender-se mais profundamente debaixo da unha (Fig. 25-45). Um sulco ungueal longitudinal pode resultar de verrugas situadas sobre a matriz ungueal. As verrugas são crescimentos epidérmicos, mas, se maciças, podem corroer a matriz óssea subjacente por deslocamento.



Figura 25-45 Verrugas periungueais.

Tabela 25-4 Tumores da Unidade Ungueal

Diagnóstico	Achados clínicos
Malignos	
Espinocelular	Lesão verrucosa, onicólise ou crescimento de carcinoma subungueal; destruição da lâmina ungueal
Doença de Bowen	Hiperqueratose e onicólise
Melanoma	Faixa subungueal marrom longitudinal; mácula pigmentada que se estende sobre a pele periungueal (sinal de Hutchinson); massa abaixo da unha; perda lâmina ungueal; ulceração
Benigno	
Cisto mixoide	Em forma de cúpula, transparente, dobra ungueal proximal
Fibroqueratoma digital adquirido	Parece um dente de alho com a pele externa retirada; em geral, projeta do sulco ungueal proximal
Tumor glômico	Cobertura vermelha ou azul abaixo da lâmina ungueal; pressão clareia os capilares e causa dor
Tumor de células gigantes da bainha tendínea	Surge das células de revestimento sinovial associadas a sinóvia e tendões articulares interfalangeanos distais; firmes e profundamente fixados no tecido fibroso subjacente; não surge na unidade ungueal
Exostose	Crescimento ósseo doloroso; radiografia confirma diagnóstico
Verrugas	Podem ocorrer em qualquer superfície ao redor da unha; dissemina ao se roer a unha
Queratoacantoma	Massa de crescimento rápido, crosta central
Granuloma piogênico	Excrescência vascular vermelha, frequentemente sem cobertura epitelial; sangramento profuso com traumatismo leve

CISTO DIGITAL MUCOSO



Cisto digital mucoso, íntegro.



Incisão com lâmina cirúrgica n. 11. Há exsudação de uma substância gelatinosa, viscosa, algumas vezes tingida de sangue, quando o cisto sofre a incisão.

Figura 25-46

CISTOS DIGITAIS DAS MUCOSAS. Os cistos digitais das mucosas (mucinose focal) não são cistos verdadeiros, mas sim uma coleção focal de mucina que não possui um revestimento cístico. Estas estruturas moles, em forma de cúpula, transparentes, brancas rosadas, ocorrem na superfície dorsal da falange distal das pessoas de meia-idade e idosas (Fig. 25-46). Estas estruturas contêm uma substância gelatinosa viscosa, clara, que exsuda se o cisto sofrer uma incisão. Existem dois tipos. Os cistos na dobra ungueal proximal não são ligados ao espaço articular ou à bainha tendínea. Eles resultam da proliferação de fibroblastos localizados. A compressão das células da matriz ungueal induz um sulco ungueal longitudinal. Os cistos localizados na parte dorsolateral do dedo, na articulação interfalângica distal (IFD), provavelmente são causados por herniação das bainhas tendíneas ou revestimentos articulares e estão relacionados com cistos ganglionares e sinoviais.

A excisão cirúrgica simples, injeções de esteroides intralesionais e destelhamento do cisto, seguido por eletrodissecção e curetagem, têm uma alta taxa de recorrência.

A excisão da lesão com seu pedículo e porções associados da cápsula articular permite uma alta taxa de cura, mas pode resultar em perda parcial posterior do movimento.

Criocirurgia. A criocirurgia com uso da técnica de *spray* aberto ou criossonda produz uma taxa de cura de até 75%. Um anestésico local é injetado antes do tratamento. O teto do cisto é removido com tesoura, e o material gelatinoso é expelido para facilitar o congelamento da base da lesão. Uma criossonda plana de tamanho aproximado ao do cisto, ou um pulverizador intermitente direto aberto para o centro da lesão, é aplicada. O tempo de congelamento é de 30 a 40 segundos quando a técnica de criossonda é usada e 20 a 30 segundos quando a técnica de *spray* aberto é usada. O local tratado torna-se edemaciado e exsudativo, e desenvolve-se uma bolha na maioria dos casos. A cura é completa em 4 a 6 semanas. As lesões podem ser novamente tratadas se necessário.

Múltiplas punções. A alta taxa de cura pode ser alcançada com a técnica simples de punções repetidas e expressão do conteúdo do cisto (Fig. 25-46, *B*). Cistos que resistiram a múltiplas perfurações em geral são reduzidos a nódulos pequenos, assintomáticos. Sem anestesia, o cisto é perfurado com uma agulha hipodérmica de tamanho médio (26 G) a uma profundidade de 3 a 5 mm. O conteúdo claro, por vezes tingido de sangue, é espremido por pressão da ponta do dedo. O paciente recebe um suprimento de agulhas para repetir o procedimento em casa, se o cisto reaparecer. De 1 a 10 perfurações resultam em cura ou lesão assintomática.

Laser *de dióxido de carbono.* A vaporização com *laser* de dióxido de carbono realizada sob anestesia local resultou em remissão completa em quatro dos seis pacientes. Não ocorreu nenhum efeito colateral do tratamento.

GRANULOMA PIOGÊNICO. O granuloma piogênico ocorre ocasionalmente na dobra ungueal lateral. Esta massa benigna de tecido vascular é removida com eletrodissecção completa e curetagem (Fig. 25-47 e pág. 906). As recorrências são comuns caso seja deixado algum tecido residual. O melanoma periungueal maligno pode imitar granuloma piogênico.

GRANULOMA PIOGÊNICO



Lesões podem formar-se na dobra ungueal lateral e ser causadas por uma unha encravada.



Nódulo pedunculado com superfície lisa, brilhante. A superfície frequentemente torna-se crostosa, erosada ou ulcerada. Traumatismo de pequeno porte pode produzir sangramento considerável.

Figura 25-47



Figura 25-48 Melanoma envolvendo o leito ungueal inteiro. Esta é uma apresentação rara.



Figura 25-49 Melanoma decorrente da matriz ungueal.

NEVOS E MELANOMA. Os nevos juncionais podem surgir na matriz ungueal e produzir uma faixa marrom pigmentada. As faixas longitudinais marrons são comuns em negros (Fig. 25-5), mas raras em brancos. Melanoma da região ungueal ou panarício melanótico, embora raro, é uma lesão distinta (Figs. 25-48 e 25-49). A maioria é classificada como melanoma lentiginoso acral. O crescimento é geralmente indolor e lento e pode ocorrer em qualquer local ao redor ou sob a unha. A lesão pode se apresentar como uma faixa pigmentada que aumenta de largura. Não houve experiência suficiente para fazer recomendações específicas com relação ao tratamento das faixas pigmentadas em brancos. O surgimento espontâneo desta faixa é notável à maioria dos médicos, que prontamente solicitam uma biopsia. Os nevos subungueais benignos são raros em brancos, de maneira que as lesões nevoides subungueais devem ser consideradas malignas até prova em contrário. A biopsia da matriz ungueal de melanoníquia longitudinal é realizada por raspagem, punção ou excisão. As biopsias de possíveis melanomas subungueais devem ser realizadas por cirurgiões que realizam esses procedimentos regularmente. *PMID: 17437887*

Os melanócitos nas matrizes ungueais normais são distribuídos na camada basal e na metade inferior do epitélio. Portanto, o melanoma maligno da matriz ungueal pode surgir de melanócitos situados no epitélio escamoso acima da camada basal.

CRITÉRIOS ABCDEF. As características mais marcantes do melanoma subungueal podem ser resumidas de acordo com os critérios recentemente concebidos que podem ser categorizados



Figura 25-50 Sinal de Hutchinson. Extensão da pigmentação sobre as dobras ungueais é um sinal clássico de melanoma subungueal.

de acordo com as primeiras letras do alfabeto, ou seja, ABCDEF de melanoma subungueal. Algumas destas letras correspondem às palavras em inglês, neste sistema, o *A* significa idade (*age*) (pico de incidência da quinta até a sétima décadas de vida) e africanos, americanos, asiáticos e indígenas americanos, nos quais o melanoma subungueal é responsável por até um terço de todos os casos de melanoma. *B* designa marrom a preto (*brown to black*) e com largura de 3 mm ou mais e bordas variadas. *C* representa a mudança (*change*) na faixa ungueal ou ausência de mudança na morfologia da unha apesar, presumivelmente, de tratamento adequado. *D* indica o dígito mais comumente envolvido. *E* representa a extensão do pigmento sobre a dobra ungueal proximal e/ou lateral (ou seja, sinal de Hutchinson) e *F* designa histórico pessoal ou familiar de nevos displásicos ou melanoma.

Sinal de Hutchinson. O sinal de Hutchinson, extensão periungueal de pigmentação marrom-preta de melanoníquia longitudinal sobre as dobras ungueais proximal e lateral, é um indicador importante de melanoma subungueal (Fig. 25-50). A hiperpigmentação periungueal também ocorre na doença de Bowen da unidade ungueal. A hiperpigmentação do leito e da matriz pode refletir através das dobras ungueais "transparentes" que simulam o sinal de Hutchinson. As condições que imitam o sinal de Hutchinson estão listadas no Quadro 25-1.

O Quadro 25-2 lista as alterações do pigmento das unhas que devem ser submetidas a biopsia. As técnicas de biopsia são descritas em PMID: 1740326.

PIGMENTAÇÃO LONGITUDINAL DA UNHA (Fig. 25-51).

Este é um achado comum com várias causas possíveis. A anamnese (data de início, duração, medicação) e o exame (diâmetro, cor) são importantes. A dermatoscopia também é valiosa. As causas mais frequentes de pigmentação ungueal longitudinal estão listadas no Quadro 25-3.

Dermatoscopia. A dermatoscopia possibilita a inspeção visual através do estrato córneo e lâmina ungueal e promove ampliação. A extremidade distal livre da lâmina ungueal também é examinada. O pigmento da matriz ungueal proximal aparece na lâmina ungueal superior, e o pigmento produzido na matriz ungueal distal aparece na parte inferior da lâmina ungueal. O local para a biopsia é derivado dessa informação. Um método alternativo é a obtenção de uma amostra de corte de unha e coloração com corante de Fontana-Masson. O patologista examina a extremidade distal e registra a localização do pigmento.



Figura 25-51 Pigmentação longitudinal.

Quadro 25-1 **Condições que Podem Produzir um Pseudossinal de Hutchinson**

Doença de Addison
AIDS
Doença de Bowen
Pigmentação induzida por fármaco
Sinal de Laugier
Desnutrição
Nevo de matriz ungueal (fortemente pigmentado)
Síndrome de Peutz-Jeghers
Pigmentações raciais (fototipos V e VI)
Radioterapia
Traumatismo

De *J Am Acad Dermatol* 56(5):835-847, 2007. Epub 2007 Feb 22. Review. PMID: 17320240

Quadro 25-2 **Alterações do Pigmento das Unhas que Devem Ser Submetidas a Biopsia***

1. Faixa pigmentada isolada em um único dígito que desenvolve durante a quarta a sexta décadas de vida; embora o melanoma possa ser observado em crianças, é um evento muito raro
2. Pigmentação da unha que se desenvolve de maneira abrupta em uma lâmina ungueal previamente normal
3. Pigmentação que de repente se torna mais escura ou maior, ou o pigmento fica turvo perto da matriz ungueal
4. Pigmentação adquirida do polegar, dedo indicador ou hálux
5. Pigmento que se desenvolve após uma história de traumatismo digital e no qual hematoma subungueal foi descartado
6. Qualquer lesão adquirida em pacientes com uma história pessoal de melanoma
7. Se a pigmentação estiver associada a distrofia ungueal, incluindo destruição parcial da unha ou ausência de lâmina ungueal
8. Se pigmentação da pele periungueal (incluindo dobras ungueais laterais) for encontrada (sinal de Hutchinson); isto inclui pigmento da cutícula ou hiponíquio

Adaptado de *J Am Acad Dermatol* 56(5):835-847, 2007. Epub 2007 Feb 22. Review. PMID: 17320240

*Qualquer lesão com um padrão irregular de dermatoscopia deve ser submetida a biopsia.

Quadro 25-3 **Causas Mais Frequentes de Melanoníquia Longitudinal**

ML induzida por fármacos e radiação
ML endócrina (doença de Addison)
ML associada à infecção pelo HIV
ML associada a distúrbios inflamatórios das unhas
ML nutricional (deficiência de vitamina B12 ou folato)
ML traumática
ML étnica (racial)
Nevos da matriz ungueal
Melanoma da matriz ungueal

Adaptado de *J Am Acad Dermatol* 56(5):835-847, 2007. Epub 2007 Feb 22. Review. PMID: 17320240
ML, melanoníquia longitudinal

Capítulo 26

Manifestações Cutâneas de Doença Interna

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

- **Manifestações cutâneas do diabetes melito**
  - Necrobiose lipoídica
  - Granuloma anular
- **Acantose *nigricans***
- **Xantomas e dislipoproteinemia**
- **Neurofibromatose**
- **Esclerose tuberosa**
- **Câncer interno e doença da pele**
  - Síndromes paraneoplásicas cutâneas
- **Síndromes do câncer familiar**
  - Doença de Cowden (síndrome do hamartoma múltiplo)
  - Síndrome de Muir-Torre
  - Síndrome de Gardner
  - Síndrome de Birt-Hogg-Dubé e carcinoma renal

Algumas doenças cutâneas estão frequentemente associadas a doenças internas. A doença de pele em si pode ser inconsequente, mas sua presença necessita de investigação de possíveis transtornos relacionados a desordens internas. Um grupo selecionado de tais doenças é discutido neste capítulo. Mudanças pigmentares da pele associadas a doenças internas também são discutidas no Capítulo 19.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DO DIABETES MELITO

Aproximadamente 30% dos pacientes com diabetes melito desenvolvem uma desordem na pele em algum tempo durante o curso da doença. Segue uma lista dessas desordens:

- Infecções por *Candida* (bucal, genital)
- Carotenodermia (pele amarela)
- Bolhas diabéticas
- Dermopatia diabética (manchas na pele)
- Pele espessa do diabético
- Eritema (rosto, parte inferior da perna, pés)
- Otite externa
- Dedos leito de cascalhos
- Úlceras dos pés
- Acantose *nigricans* (síndrome de resistência à insulina)
- Gangrena gasosa (não clostridial)
- Granuloma anular (localizado ou generalizado)
- Lipodistrofia insulínica
- Necrobiose lipoídica
- Unhas amarelas
- Doenças perfurantes
- Xantomas eruptivos

Necrobiose lipoídica

A necrobiose lipoídica (NL) é uma doença de origem não conhecida, porém mais de 50% dos pacientes com NL são geralmente dependentes de insulina. A idade média de aparecimento é de 30 anos. Está frequentemente associada à diabetes. Mais de 75% dos pacientes com NL também possuem ou desenvolverão diabetes melito. No entanto, ela é a vista em apenas 0,3% a 0,7% de toda a população diabética. As lesões na pele podem aparecer anos antes do diabetes, e muitos pacientes com diabetes não desenvolvem NL. A doença pode surgir em qualquer idade, porém seu surgimento é mais comum na terceira e quarta décadas. Muitos dos pacientes são mulheres, e na maioria dos casos as lesões limitam-se à superfície anterior da parte inferior das pernas (Fig. 26-1).

NECROBIOSE LIPOÍDICA

Placas eritematosas e violáceas sobre a superfície anterior da parte inferior das pernas.





A área central é cerosa de cor amarela com telangiectasia proeminente.



Fase final da doença, com atrofia e telangiectasia.



Doença grave com fibrose densa e ulceração.

Figura 26-1

As erupções iniciam como uma mancha oval, violácea e expande-se lentamente. O progresso da borda é vermelho, e na área central torna-se amarelo-marrom. A área central atrofia e tem uma superfície cerosa; telangiectasias tornam-se proeminentes (Fig. 26-1, *B* e *C*). Ulcerações ocorrem, particularmente seguindo trauma, em 13% dos casos (Fig. 26-1, *D*). Em muitos casos o quadro clínico é tão característico que a biopsia não é necessária.

TRATAMENTO. Atualmente, não existem evidências baseadas em diretrizes para o tratamento da necrobiose lipoídica.

Esteroides tópicos e intralesionais. Esteroides tópicos e intralesionais controlam a inflamação, mas promovem mais atrofia. Propionato de clobetasol sob oclusão tem tratado com sucesso as placas espessas. Injeções intralesionais controlam efetivamente pequenas áreas de NL, porém a concentração de acetato de triancinolona (10 mg/mL) deve ser diluída com solução salina ou xilocaína a 2,5 mg/mL para evitar a atrofia.

Corticosteroides sistêmicos. Um curso de 3-5 semanas de corticosteroides sistêmicos pode deter a doença; no entanto, a restituição de lesões atróficas de pele não é alcançada. Ulceração da NL às vezes pode ser tratada com sucesso com prednisolona oral.

Pentoxifilina. A pentoxifilina (Trental®) 400 mg três vezes ao dia é relatada por resultar em melhora significativa após 1 mês de tratamento. O NL ulcerante é relatado por responder no prazo de 8 semanas de administração de 400 mg de pentoxifilina duas vezes por dia. A pentoxifilina é conhecida por diminuir a viscosidade do sangue através do aumento da fibrinólise e deformabilidade de glóbulos vermelhos e também por inibir a agregação plaquetária.

Aspirina® e dipiridamol. Baixas doses de aspirina® e dipiridamol são conhecidas por inibir a agregação plaquetária, mas os relatos relativos à sua eficácia na cura de úlceras em placas de NL são conflitantes. O tratamento recomendado é a aspirina® 3,5 mg/kg a cada 48 horas, o que para a média dos pacientes é 325 gm diários (um comprimido); ou dipiridamol (Persantine®) (comprimidos de 25, 50 ou 75 mg) 2 a 3 mg/kg/dia, o que para a média dos pacientes é de 150 a 200 mg diários em doses divididas. Para um controle eficaz da ulceração, a terapia de inibição de plaquetas deve ser utilizada no período mínimo de 3-7 meses. Esquemas de tratamentos devem ser seguidos, pois há evidências de que doses mais elevadas podem diminuir a eficácia do tratamento.

Outros tratamentos. Ciclosporina, pomada tacrolimo a 0,1%, etanercept, micofenolato mofetil, ésteres de ácido fumárico, fotoquimioterapia com PUVA tópico, cloroquina (200 mg/dia), hidroxicloroquina (400 mg/dia), infliximab e talidomida (150 mg/dia) foram relatados por serem eficazes.

Enxerto de pele. Enxerto de pele é eficaz para a doença extensa.

Granuloma anular

Há relatos conflitantes sobre a associação do granuloma anular (GA) e o diabetes melito. A maioria dos pacientes com a forma localizada de granuloma anular não possui evidência clínica ou laboratorial de diabetes. A associação entre granuloma anular disseminado e diabetes foi estabelecida, mas a frequência é desconhecida. Em um estudo retrospectivo de 12% dos pacientes com GA tiveram diabetes melito. Os pacientes sofreram significativamente com mais frequência da forma crônica e recidiva do GA do que pacientes não diabéticos. O granuloma anular pode ser associado ao HIV e pode se apresentar em todos os estágios de infecção pelo HIV. GA generalizado é o padrão mais comum em clínicas de infecção pelo HIV.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA. O granuloma anular é caracterizado por um pequeno anel, firme, cor de carne ou pápulas vermelhas. A forma localizada, mais comum em mulheres adultas jovens, é mais frequentemente encontrada na superfície lateral ou dorsal das mãos e dos pés (Fig. 26-2). A doença começa com uma pápula assintomática, cor de carne que sofre involução central. Ao longo de meses, um anel de pápulas lentamente aumenta em diâmetro de 0,5 a 5 cm (Fig. 26-3). A duração da doença é muito variável. Muitas lesões involuem espontaneamente sem deixar cicatrizes, enquanto outras duram por anos. A ocorrência familiar de GA é incomum, mas tem sido observada em irmãos, gêmeos e gerações sucessivas.

GA disseminado ocorre em adultos e aparece com pápulas numerosas cor de carne ou eritematosas. As pápulas podem estar acentuadas em áreas de exposição solar. O curso é variável, muitas lesões persistem por anos.



Figura 26-2 O granuloma anular. A superfície dorsal das mãos e dos pés e os aspectos extensores dos braços e das pernas são os locais mais comuns. As lesões são papulosas ou amplas placas superficiais.

GA generalizado perfurante caracteriza-se por pápulas de 1 a 4 mm umbilicadas nas extremidades e é mais comumente visto em crianças e adultos jovens. A biopsia mostra eliminação transepitelial das fibras colágenas da degeneração. GA ocorreu durante terapêutica antifator de necrose tumoral (anti-TNF) (4,5% dos 119 pacientes) (infliximabe, adalimumabe, etanercept) para a artrite reumatoide. *PMID: 17728330* Pacientes que desenvolveram GA cicatrizam, continuam a ser extremamente saudáveis, e não ordinariamente desenvolveram outras doenças estranhas. *PMID: 17638746*

GA subcutânea ocorre em crianças. Nódulos subcutâneos indolores na região inferior anterior da tíbia ou dos pés e no couro cabeludo, geralmente na região occipital, são as características mais comuns de apresentação. A idade média de apresentação é de 3,9 anos. O diagnóstico requer uma biopsia excisional. As lesões podem ocorrer após a excisão. Não há registro de progressão para doença sistêmica.

DIAGNÓSTICO. O quadro clínico é característico, e uma biopsia pode não ser necessária. A histologia demonstra degeneração do colágeno, uma característica semelhante à observada na necrobiose lipoídica.

TRATAMENTO. As lesões localizadas são assintomáticas e é melhor deixá-las sem tratamento. Esses pacientes preocupados com a aparência podem ser tratados com injeções intralesionais de triancinolona (2,5 a 5 mg/mL). A solução deve ser injetada apenas na borda elevada. Os esteroides tópicos têm pouco efeito. As lesões localizadas responderam ao imiquimode creme. GA disseminado foi relatado por responder à dapsona, isotretinoína, etretinato, hidroxicloroquina, niacinamida (1,5 mg/dia), ésteres de ácido fumárico, hidroxiureia, terapia com ultravioleta B de banda estreita, psoraleno e terapia ultravioleta A (PUVA). Quatro pacientes com GA disseminado foram tratados com um ciclo de terapia de ciclosporina por 6 semanas. A ciclosporina foi iniciada com uma dose de 4 mg/kg/dia durante 4 semanas e, posteriormente, reduzido para 0,5 mg/kg/dia a cada 2 semanas. As lesões melhoram no prazo de 3 semanas e não houve recidiva. *PMID: 16831309*





Figura 26-3 O granuloma anular. **A,** Um anel de pápulas cor de carne a vermelhas lentamente se expande. **B,** A borda é papular ou lisa, e o centro é deprimido. **C,** Lesões redondas e anulares podem se estender por grandes áreas.

ACANTOSE *NIGRICANS*

Acantose *nigricans* (AN) é um padrão de reação inespecífica que pode acompanhar a obesidade; o diabetes; o excesso de corticosteroides; os tumores pineais; outras doenças endócrinas (Quadro 26-1); múltiplas variantes genéticas; medicamentos como o ácido nicotínico, estrógenos, corticosteroides e adenocarcinoma. A AN é classificada em formas malignas e benignas (Quadro 26-2).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Em todos os casos, a doença se apresenta com espessamento marrom e simétrico da pele. Com o tempo, a pele pode ficar muito espessa e desenvolver lesões semelhantes ao couro, verrugas ou superfície papilomatosa (Fig. 26-4). As lesões variam em gravidade, de ligeira descoloração de uma pequena área, até o envolvimento extenso de grandes áreas. O lugar mais comum de envolvimento é a axila (Fig. 26-5), mas as mudanças podem ser observadas nas áreas de flexão posterior do pescoço (Fig. 26-6) e na virilha, ao longo da linha da cintura,



Figura 26-4 Acantose *nigricans*. A pele é marrom e espessa e tem a superfície papilomatosa.



Figura 26-5 Acantose *nigricans*. A axila é a área mais comum de acometimento. A pele é espessa e hiperpigmentada.



Figura 26-6 Acantose *nigricans* do pescoço. O paciente era obeso.

Quadro 26-1 **Síndromes Endócrinas com Acantose *Nigricans* (A Maioria tem Resistência à Insulina + Hiperinsulinemia + AN)**

Estados de resistência à insulina
Síndrome tipo A
Síndrome tipo B
Diabetes lipoatrófico
Leprechaunismo
Síndrome de hipertrofia acral
Pinealoma
Síndrome de hiperplasia pineal
Estados hiperandrogênicos
Síndromes tipo A e B
Doença dos ovários policísticos
Hipertecose do ovário
Luteoma estromal
Cistos dermoides do ovário
Acromegalia
Doença de Cushing
Basofilismo pituitário
Obesidade
Hipotireoidismo
Doença de Addison
Síndrome hipogonadal com resistência à insulina
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Alström

Adaptado de Lowella EE, Fenske NA: *J Am Acad Dermatol* 34:892, 1996. *PMID: 8621823*

Quadro 26-2 **Classificação da Acantose *Nigricans***

Benigna
Relacionada à obesidade
Hereditariedade (muitas síndromes)
Síndromes endócrinas
Maligna

sobre a superfície dorsal dos dedos, na boca e em torno da aréola mamária (Fig. 26-7) e umbigo. Durante o processo da doença, há hipertrofia papilar, hiperceratose e um aumento do número de melanócitos na epiderme.

ACANTOSE *NIGRICANS* BENIGNA. A maioria dos casos é idiopática e está associada à obesidade; este processo é denominado pseudoacantose *nigricans*. Muitos pacientes com AN também possuem resistência à insulina subclínica ou clínica. Existe alta prevalência de AN em adultos obesos. Há uma correlação positiva entre o desenvolvimento de AN e a gravidade da obesidade. AN é um achado comum em jovens com sobrepeso. Quase 40% dos adolescentes americanos nativos, 13% dos negros, 6% dos hispânicos, e menos de 1% dos brancos, crianças não hispânicas entre 10 e 19 anos apresentam AN. AN identifica um subgrupo dentro de um grupo étnico que possui elevada concentração de insulina, resistência à insulina mais severa e elevado risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2.

A interação entre a quantidade excessiva de insulina circulante com o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina sobre os queratinócitos pode levar ao desenvolvimento de acantose *nigricans*.

Em raros casos a AN pode ocorrer como um traço autossômico dominante sem obesidade, associado a endocrinopatias ou anormalidades congênitas; isso pode surgir ao nascimento ou durante a infância e é acentuado na puberdade.

ACANTOSE *NIGRICANS* INDUZIDA POR DROGAS. Acantose *nigricans* induzida por drogas tem ocorrido com o uso de ácido nicotínico e, raramente, com outros agentes.



Figura 26-7 Acantose *nigricans*. A aréola pode ser afetada.

SÍNDROMES ENDÓCRINAS COM ACANTOSE *NIGRICANS*. Em um vasto e heterogêneo grupo de condições, ação da insulina ao nível celular é acentuadamente reduzida (Quadro 26-1). AN parece representar um marcador cutâneo de resistência à insulina dos tecidos, independentemente de sua causa (anticorpos contra o receptor de insulina defeitos congênitos ou adquiridos do receptor, ou função pós-receptor). Esses pacientes podem não necessitar da terapia com insulina, e muitos não têm diabetes. Para pacientes sem diabetes, a resistência à insulina é estabelecida através da documentação de elevados níveis de insulina circulante ou através da observação de uma resposta prejudicada à insulina exógena. A hipersecreção prolongada de insulina pode levar à exaustão pancreática, intolerância a glicose e diabetes tipo 2.

Duas síndromes de resistência à insulina e AN são de especial interesse. Síndrome Tipo A, também chamada de síndrome de HAIR-AN, é caracterizada por hiperandrogenismo (HA), resistência a insulina extrema (RI) e acantose *nigricans* (AN), ocorrendo na ausência de obesidade ou lipoatrofia. Distingue-se da resistência à insulina do tipo B por falta de anticorpos para o receptor de insulina ou outra evidência de doença autoimune. Ela é familiar e afeta principalmente as mulheres negras que têm o início de AN na infância ou adolescência.

TRATAMENTO. As lesões são usualmente assintomáticas e não requerem tratamento. Reduzir as lesões mais espessas nas áreas de maceração pode diminuir o odor e promover o conforto. Um creme de 12% de lactato de amônio, aplicado conforme a necessidade, pode amenizar as lesões. Ácido retinoico (Retin-A® creme ou gel), aplicado a cada dia, ou menos frequentemente em caso de irritação, é eficaz.

ACANTOSE *NIGRICANS* MALIGNA. Os casos mais preocupantes são aqueles originários de pacientes adultos não obesos. Esses casos podem resultar de produtos de secreção do tumor com atividade semelhante à insulina ou transformação do fator de crescimento alfa, que estimula a proliferação dos queratinócitos. Esses pacientes devem ser avaliados para a malignidade interna. O estômago é o local mais comum de tumor, mas o câncer em várias outras áreas tem sido relatado. AN maligna tem uma aparência clínica diferente. Lesões evoluem rapidamente e tendem a ser mais graves e extensas. A hiperpigmentação é proeminente e não se limita às áreas de hiperceratose. O envolvimento das membranas mucosas e espessamento das palmas das mãos e plantas dos pés são mais frequentes. A coceira é comum. A presença de AN em conjunto com as linhas das palmas das mãos e o sinal de Leser-Trélat é altamente sugestivo de uma malignidade interna. Em aproximadamente um terço dos pacientes, as lesões cutâneas precedem as manifestações clínicas de câncer, e em vários casos, elas desapareceram com a remoção do tumor. A recorrência de acantose *nigricans* pode marcar o retorno ou a metástase do câncer tratado anteriormente. Nos pacientes com acantose maligna, quimioterapia pode aliviar muito dos sintomas cutâneos angustiantes.

XANTOMAS E DISLIPOPROTEINEMIA

Os lipídios plasmáticos e lipoproteínas estão sob o controle de uma série de influências genéticas e ambientais. Anormalidades em vários desses lipídios ou subfrações resultam em dislipoproteinemias e xantomas. Os xantomas são depósitos de lipídios na pele e tendões que ocorrem secundários a uma anormalidade lipídica. Esses depósitos localizados são amarelos e frequentemente muito firmes. Embora certos tipos de xantomas sejam característicos de algumas anormalidades lipídicas, nenhum é absolutamente específico, pois a mesma forma de xantoma ocorre em muitas doenças diferentes; investigações posteriores são sempre necessárias. O defeito molecular dos diversos distúrbios lipídicos agora é conhecido; no entanto, a classificação e o diagnóstico ainda são baseados na história e apresentação clínica (Tabela 26-1).

FISIOPATOLOGIA. O fígado secreta lipoproteínas, que são partículas compostas de várias combinações de colesterol e triglicerídeos. Essas partículas são feitas solúveis em água para facilitar o transporte para os tecidos periféricos por fosfolipídios polares e 12 diferentes proteínas específicas denominadas apolipoproteínas. As apolipoproteínas também servem como cofatores para as enzimas do plasma e interagem com receptores da superfície celular. As lipoproteínas são divididas em cinco classes principais: quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL). O LDL e HDL foram, cada um, divididos em duas subfrações.

CLASSIFICAÇÃO: HIPERLIPOPROTEINEMIA PRIMÁRIA *VERSUS* SECUNDÁRIA. As dislipoproteinemias são caracterizadas como primárias ou secundárias. As condições primárias (Tabela 26-2) são geneticamente determinadas e foram agrupadas por Fredrickson em cinco ou seis tipos com base em elevações da lipoproteína específicas. Essa classificação reconhece elevações de quilomícrons (tipo I), VLDL ou pré-beta lipoproteínas (tipo IV), doença "beta larga" (ou hiperlipoproteinemia tipo III), betalipoproteínas (LDL) (tipo II) e elevações de quilomícrons e VLDL (tipo V). Além disso, elevações combinadas nas lipoproteínas pré-beta (VLDL) e beta (LDL) foram reconhecidas como hiperlipoproteinemia tipo IIb. Esta classificação antiga ainda prevê um quadro conceitual útil. Ele não inclui, porém, HDL-colesterol nem diferencia graves distúrbios de lipoproteína monogênica dos distúrbios poligênicos mais comuns.

Tabela 26-1 Xantomas

Tipo	Características clínicas	Anormalidade lipídica associada
Xantelasma	Canto interno ou externo, plano ou papular	Sem anormalidade lipídica; frequência elevada do fenótipo apoE-ND e hiperapobetalipoproteinemia; tipo II*
Eruptivo	Culturas de distintas pápulas amarelas sobre uma base eritematosa nas nádegas, aspectos extensores dos cotovelos e joelhos, as lesões clareiam quando os triglicerídeos voltam ao normal	Indicativo de hipertrigliceridemia e observado nos tipos I, II, IV e raramente III do diabetes melito
Plano	Palmas, vincos palmares, pálpebras, face, pescoço, peito	Cirrose biliar; tipo III; relatado tipo II, IV
Tuberoso	Depósitos de lipídios na pele e no tecido subcutâneo; semelhante a uma placa ou nodular; frequentemente encontrada sobre cotovelos ou joelhos	Hipertrigliceridemia (familiar ou adquirida); tipos II e III; cirrose biliar
Tendinosa	Nódulos que envolvem cotovelos e joelhos, tendão de Aquiles, e dorso das mãos e pés	Indica hipercolesterolemia; tipo II, ocasionalmente tipo III

*Existem cinco tipos de hiperlipidemia familiar.

Tabela 26-2 Dislipidemia Primária (Dislipidemia Genética)

Fenótipo	Lipoproteínas de concentração elevada	Concentração do colesterol	Concentração do triglicerídeo	Lesão(s) dermatológica(s)
I	Quilomícrons	+	++++	Xantomas eruptivos
IIa	LDL	++++	+	Tendão, tuberoso, e xantomas intertriginosos; xantelasma, plano
IIb	VLDL e LDL	++++	++	Tendão, tuberoso, e xantomas intertriginosos; xantelasma, plano
III	IDL	+++	+++	Tuberoeruptivo, tuberoso, plano (vincos palmares)
IV	VLDL	+	+++	Xantomas eruptivos
V	Quilomícrons e VLDL	++	++++	Xantomas eruptivos

A Organização Mundial de Saúde classificou desordens de lipoproteínas com base em pontos de corte arbitrário, mas a classificação tradicional será usada neste texto.

Hiperlipoproteinemias secundárias ocorrem como resultado de outro processo de doença que pode induzir sintomas (Quadro 26-3), mudanças nas lipoproteínas e xantomas que mimetizam as síndromes secundárias. Diagnósticos devem ser feitos como a seguir:

1. Determinar o tipo de xantoma.
2. Medir os níveis sanguíneos de jejum de colesterol, triglicerídeos, e HDL, VLDL e LDL.
3. Excluir doenças secundárias (Quadro 26-3). O diagnóstico de hiperlipoproteinemia primária é um dos de exclusão.
   a. Tireoide, fígado e testes de função renal.
   b. Testes de tolerância à glicose.
   c. Hemograma completo (CBC); imunoeletroforese do soro e urina.
   d. Radiografia de tórax, punção de medula óssea.
   e. Teste de anticorpos antinucleares (ANAs).

Quadro 26-3 **Desordens Adquiridas do Metabolismo de Lipoproteínas**

Hipercolesterolemia
Síndrome nefrótica
Hipotireoidismo
Disgamaglobulinemia
Porfiria aguda intermitente
Doença obstrutiva hepática

Hiperlipidemia combinada
Síndrome nefrótica
Hipotireoidismo
Excesso de glicocorticoide/doença de Cushing
Diuréticos
Diabetes não tratado
Álcool
Estrógenos
Agentes bloqueadores β-adrenérgicos
Isotretinoína (13-*cis* ácido retinoico)

Hipertrigliceridemia
Diabetes melito
Uremia
Sepse
Obesidade
Lúpus eritematoso sistêmico
Disgamaglobulinemia
Doença do armazenamento do glicogênio, tipo I
Lipodistrofia
Drogas
Álcool
Estrógenos
Agentes bloqueadores β-adrenérgicos
Isotretinoína (13-*cis* ácido retinoico)

XANTELASMA E XANTOMAS PLANOS. Xantomas planos acontecem em diversas áreas do corpo e são planos ou ligeiramente elevados (Figs. 26-8 e 26-9). Xantelasma é a forma mais comum (Fig. 26-8), pode estar associado à hipercolesterolemia familiar, fenótipo IIa ou IIb, mas 50% dos pacientes apresentam níveis normais de colesterol. Estudos de longevidade têm mostrado que xantelasma, com ou sem hipercolesterolemia, é um fator de risco para morte por doença aterosclerótica. Estudos adicionais desses pacientes com níveis normais de colesterol e triglicérides, muitas vezes revelam um aumento de LDL e VLDL e redução do HDL. Este perfil é encontrado em pacientes que têm risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica. Aterosclerose carotídea prematura é observada em alguns pacientes com xantelasma hiperlipidêmicos e normolipidêmicos. Pacientes com xantelasma devem ser considerados como tendo um risco aumentado de doença cardiovascular, independentemente do nível de lipídios plasmáticos. Pode ser que todos os pacientes com xantelasma tenham um risco aumentado para aterosclerose.

O ácido tricloroacético (TCA) é comumente usado para o tratamento estético. Lesões papulonodulares necessitam de uma média de duas aplicações com 100% de TCA, três com 70% do TCA e quatro com 50% de TCA. Placas lisas responderam a uma média de uma, duas e três sessões, com 100%, 70% e 50% do TCA, respectivamente. As lesões maculares responderam a uma



Figura 26-8 Xantelasma. As lesões são usualmente localizadas no lado medial das pálpebras.



Figura 26-9 Os xantomas planos (maculares) das palmas são característicos da disbetalipoproteinemia tipo III.

XANTOMAS ERUPTIVOS



Figura 26-10 Xantomas eruptivos são encontrados nas nádegas, nos ombros e nas superfícies extensoras das extremidades. As pápulas vermelho-amarelas irrompem de forma abrupta e podem desaparecer em poucas semanas. O prurido é comum. Eles são um sinal de hipertrigliceridemia e aparecem em hiperlipidemias secundárias (p. ex., diabetes).

única aplicação de todas as intensidades do TCA aplicadas. Hipopigmentação é o efeito colateral mais comum, seguido de hiperpigmentação. A cicatriz é um problema menor. *PMID: 16467024*

XANTOMAS ERUPTIVOS. São pápulas amarelas de 1 a 4 mm, com um halo vermelho ao redor da base. Eles aparecem de repente em culturas nas superfícies extensoras dos braços, das pernas e das nádegas e sobre os pontos de pressão (Fig. 26-10). As lesões clareiam rapidamente quando os níveis de lipídios séricos são reduzidos.

XANTOMAS TUBEROSOS. Estes envolvem lentamente pápulas amarelas, nódulos ou tumores que ocorrem nos joelhos, nos cotovelos e nas superfícies extensoras do corpo e as palmas das mãos (Fig. 26-11).

XANTOMAS TENDINOSOS. Estes nódulos são lisos e situados profundamente unidos aos tendões, ligamentos e fáscia. Eles são mais frequentemente encontrados no tendão de Aquiles e no dorso dos dedos.

REGRESSÃO DOS XANTOMAS. Alguns xantomas desaparecem com o tratamento. Os xantomas eruptivos e palmares podem regredir rapidamente. Os tipos eruptivos de xantomas tuberosos podem desaparecer. Lesões tendíneas xantomatosas tendem a persistir.



Figura 26-11 Xantomas tuberosos são nódulos vermelho-amarelo indolores que se desenvolvem em áreas de pressão.

NEUROFIBROMATOSE

Neurofibromatose compreende pelo menos dois transtornos autossômicos dominantes com uma incidência de aproximadamente 1 em 3.000. Estas doenças têm tumores ao redor dos nervos. Neurofibromatose 1 (NF1) é a mais comum e é caracterizada por lesões congênitas da pele, sistema nervoso central, ossos e glândulas endócrinas. As características fundamentais da doença são manchas café com leite, sardas axilares, neurofibromas cutâneos e hamartomas da íris (nódulos de Lisch). As complicações comuns são dificuldades de aprendizagem, escoliose e gliomas ópticos. A neurofibromatose 2 (NF2) é caracterizada por neuromas acústicos bilaterais e outros tumores do nervo. Manifestações na pele e outras manifestações sistêmicas são mínimas ou ausentes. Máculas café com leite, sardas e neurofibromas localizados a um segmento do corpo são chamadas de neurofibromatose segmentar (NF5). O gene *NF1* está localizado no cromossomo 17 e o gene NF2 é encontrado no cromossomo 22.

NEUROFIBROMATOSE 1. NF1 é uma desordem de células derivada da crista neural, caracterizada pela presença de manchas café com leite, múltiplos neurofibromas e nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados da íris); há várias outras características menos comuns. Há uma variação considerável de manifestações dentro da mesma família. Ocorre em aproximadamente um em cada 3.500 nascimentos e afeta ambos os sexos com igual frequência e gravidade. Neurofibromatose é uma das mutações mais comuns em humanos; pelo menos metade dos casos representa novas mutações.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manchas café com leite. Manchas café com leite são de cor clara com máculas marrom (Cap. 19). Os critérios para estabelecer o diagnóstico com referência ao número e tamanho das manchas café com leite estão listados no Quadro 26-4. As manchas estão presentes em praticamente todos os pacientes com neurofibromatose, geralmente no nascimento, mas podem não aparecer durante meses. Seu tamanho e número aumentam com a idade (Fig. 26-12, *A*). Sardas intertriginosas, um sinal patognomônico, podem ocorrer nas axilas, região inframamária e virilha (Fig. 26-12, *B*). Máculas café com leite sozinhas não são absolutamente diagnóstico de NF1, independentemente do seu tamanho e número.

Quadro 26-4 **Critérios de Diagnóstico para Neurofibromatose 1 (NF1)**

Seis ou mais manchas café com leite
1,5 cm em indivíduos pós-púberes
0,5 cm em indivíduos pré-púberes
Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ***ou***
Um ou mais neurofibromas plexiforme
Sardas axilares ou na área inguinal
Gliomas bilaterais ópticos
Dois ou mais nódulos de Lisch
Displasia da asa do esfenoide ***ou***
Curvatura congênita ***ou***
Afinamento do córtex de ossos longos (com ou sem pseudoartrose)
Parentes de primeiro grau com NF1 por estes critérios
Diagnóstico de NF1: duas ou mais características

Adaptado do National Institutes of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis. Conference statement, *Arch Neurol* 45: 576, 1988.



As manchas café com leite variam no tamanho e possuem a borda lisa.



Sardas axilares (sinal de Crowe) é um sinal patognomônico.

Figura 26-12 Neurofibromatose de von Recklinghausen.

EVIDÊNCIA PRESUNTIVA DE NEUROFIBROMATOSE

- Seis ou mais máculas café com leite mais de 5 mm no diâmetro maior, se pré-púberes
- Seis ou mais máculas café com leite mais de 15 mm no diâmetro maior, se pós-púberes

NEUROFIBROMAS. Os tumores geralmente não estão presentes na infância, mas eles começam a aparecer na puberdade. Aumentam tanto no número quanto no tamanho com a idade do paciente. Alguns pacientes têm apenas alguns tumores pequenos, enquanto outros desenvolvem centenas sobre toda a superfície corporal, incluindo as palmas das mãos e plantas dos pés (Fig. 26-13).

Existem três tipos diferentes de tumores cutâneos. O mais comum é séssil ou pedunculado. Tumores iniciais são suaves, pápulas em forma de cúpula ou nódulos que têm uma cor violácea distinta. A pressão digital sobre o tumor mole causa a invaginação ou "buraco fundo". Quando os tumores macios atingem um determinado tamanho, dobram-se e caem, ou tornam-se pendentes. O neuroma plexiforme é um tumor alongado que ocorre ao longo do curso dos nervos periféricos. Elefantíase neuromatosa é um termo usado para descrever um tumor difuso dos nervos que se estende para dentro dos tecidos circundantes e causa deformidade grave. Esta forma de neuroma produziu a deformidade facial em Joseph Merrick de Londres, Inglaterra, o homem que foi descrito na peça e no filme *O Homem Elefante*. A maioria dos tumores é benigna, mas uma degeneração maligna para um neurofibrossarcoma ou schwanoma maligno tem sido relatada em aproximadamente 2% dos casos; isso raramente ocorre antes dos 40 anos.

NÓDULOS DE LISCH. Nódulos de Lisch (LNs) são hamartomas da íris pigmentados e melanocíticos (Fig. 26-14). Eles aumentam em número com a idade e são assintomáticos. A prevalência de linfonodos e neurofibromas de acordo com a idade é mostrada na Figura 26-15. Todos os adultos com neurofibromatose que estão com 21 anos de idade ou mais têm LNs. LNs nunca foi visto na ausência da neurofibromatose. Eles não são o único sinal clínico de NF1. Eles são mais suscetíveis de estar presentes em pacientes mais jovens do que os neurofibromas (Fig. 26-15) e, portanto, ajudam a fazer o diagnóstico em pacientes jovens. Nenhuma associação foi encontrada entre LNs e gravidade clínica geral. Estes são os marcadores de genes de neurofibromatose de von Recklinghausen, pois podem estar presentes nos parentes mais próximos que não têm sinais cutâneos ou outros específicos da doença. LNs podem ser vistos sem o auxílio de instrumentos, mas o exame da lâmpada de fenda é essencial para a diferenciação de sardas da íris ou nevos. Sardas da íris são planas e têm uma estrutura de renda, ao passo que LNs são levantados, redondos, em forma de cúpula, pápulas marrons que estão presentes em ambos os olhos.



Figura 26-13 Neurofibromatose de von Recklinghausen. Paciente adulto com centenas de neurofibromas.



MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS. A neurofibromatose tem um amplo espectro de manifestações sistêmicas, as mais importantes são listadas no Quadro 26-5.

HISTÓRIA NATURAL. As taxas de sobrevivência são significativamente prejudicadas por parentes com neurofibromatose, mais ainda nos probandos e o piores em probandos do sexo feminino. As neoplasias malignas ou tumores benignos do sistema nervoso central ocorrem em 45% dos afetados pela doença. Em comparação com a população em geral, os parentes do sexo masculino com neurofibromatose têm a mesma taxa de neoplasias, enquanto familiares do sexo feminino têm uma taxa quase duas vezes maior. Os tumores do sistema nervoso são desproporcionalmente representados.

DIAGNÓSTICO. NF1 é considerado presente em um indivíduo com dois dos critérios listados no Quadro 26-4, desde que os resultados não representem nenhuma outra doença.

NF1 deve ser suspeitada em crianças com ampla circunferência da cabeça (acima do percentil 97 da idade) e um dos seguintes itens: déficit cognitivo leve, incapacidade de aprendizado ou um déficit seletivo visuoespacial.

NÓDULOS DE LISCH



Hamartomas pigmentados da íris estão presentes em mais de 60% dos pacientes com neurofibromatose que têm sete anos de idade ou mais.



A biomicroscopia é essencial para a diferenciação de sardas da íris. As sardas da íris são planas e têm uma estrutura de trabalho de renda; os nódulos de Lisch são salientes, redondos, macios e castanho-claros. (Cortesia de Lucian Szmyd, MD.)

Figura 26-14 Neurofibromatose de von Recklinghausen

Quadro 26-5 **Manifestações Sistêmicas da Neurofibromatose**
Tumores no sistema nervoso central
Gliomas ópticos
Astrocitomas, neuromas acústicos, meningiomas, neurilemomas
Constipação
Dor de cabeça
Desvantagem intelectual
Cifoescoliose
Macrocefalia
Doença maligna
Neurofibrossarcoma
Schwanoma maligno
Neuroblastoma
Tumor de Wilms
Rabdomiossarcoma
Leucemia
Feocromocitoma
Puberdade prematura ou atrasada
Pseudoartrose (tíbia, rádio)
Apreensões
Impedimento da fala
Baixa estatura

De Riccardi VM: *New Engl J Med* 305:1617, 1981.
PMID: 6796886

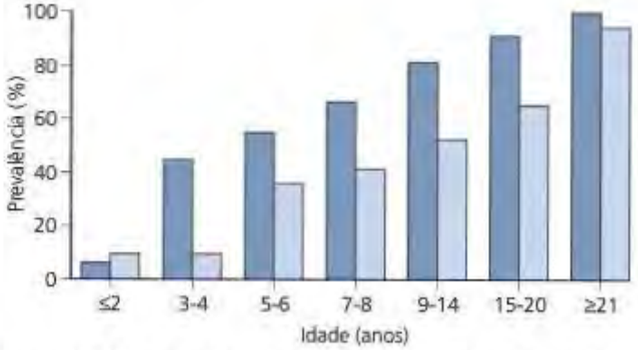


Figura 26-15 Prevalência de nódulos de Lisch (barras azul-escuras) e neurofibromas (barras azul-claras) em 167 pacientes com neurofibromatose 1, de acordo com a idade. (Modificado de Lubs ML *et al.*: *New Engl J Med* 324:1264, 1991.)
PMID: 1901624

NEUROFIBROMATOSE SEGMENTAR (NF5). A neurofibromatose segmentar (neurofibromatose tipo 5) é uma desordem rara caracterizada por máculas café com leite e neurofibromas, ou apenas neurofibromas, limitadas a uma região do corpo (Fig. 26-16). Neurofibromatose segmentar foi descrita apenas em cerca de 100 pacientes. A idade média é de 28 anos. Os neurofibromas mais comumente ocuparam tanto um dermátomo cervical como um torácico e foram unilaterais. Máculas café com leite estavam presentes em 26% dos pacientes. Sardas axilares ocorrem em apenas 10% dos pacientes. A maioria dos pacientes com neurofibromatose segmentar (93%) não tem história familiar de neurofibromatose. As lesões são estritamente unilaterais e não herdadas na maioria dos casos; no entanto, em uns poucos pacientes, a doença torna-se generalizada. Esses pacientes devem ser examinados para LNs e outros sinais de neurofibromatose.



Figura 26-16 Neurofibromatose segmentar (NF5). Tumores estão restritos a um segmento da pele.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO. Os descendentes dos pacientes, tanto homens como mulheres, têm 50% de chance de herdar a doença autossômica dominante. A penetrância é de praticamente 100%, mas a expressividade é extremamente variável. A gravidade da doença é maior nos indivíduos que nasceram de uma mãe afetada. Cinquenta por cento dos casos são novas mutações, em que os pais não são afetados. Todos os membros da família e parentes devem ser examinados para a tríade de nódulos de Lisch da íris, neurofibromas solitários e manchas café com leite.

A LN é um indicador confiável da NF1; o exame de biomicroscopia é importante para estabelecer o diagnóstico. Todas as pessoas maiores de 20 anos que têm NF1 também têm LNs. Portanto, pais e irmãos adultos minimamente afetados e não afetados podem ser identificados. Se o diagnóstico apresenta dúvida e uma criança não tem LNs, o exame deve ser repetido periodicamente. LNs muitas vezes surgem antes dos neurofibromas. Os irmãos e filhos adultos de pessoas afetadas podem ser avisados de que seu risco de ter filhos acometidos é o mesmo (aproximadamente 1 em 3.500) que aquele dos pais de pacientes com casos esporádicos, se todos os três elementos da tríade estão ausentes. Pacientes que têm um padrão segmentar de neurofibromatose devem ser aconselhados que a transmissão genética de seu traço, embora raro, é possível.

CONDUTA. Há mais de 60 clínicas de neurofibromatose nos Estados Unidos. Estas clínicas são geralmente baseadas em centros de ensino, em que um grupo de especialistas fornece uma abordagem da equipe de gestão. Recursos da internet estão disponíveis.

Tumores cutâneos podem ser extirpados. O paciente deve ser acompanhado de perto para detectar a degeneração maligna dos neurofibromas. O aconselhamento genético é de extrema importância. Avaliações periódicas completas são necessárias para detectar as inúmeras possíveis manifestações internas. A ressonância magnética com aumento de gadolínio é a modalidade de neuroimagem primária utilizada para diagnóstico, tratamento e triagem dos membros de família.

ESCLEROSE TUBEROSA

A esclerose tuberosa (epiloia) é uma doença autossômica dominante de penetrância variável que é caracterizada por múltiplos hamartomas na pele, no sistema nervoso central, no rim, no coração, na retina e em outros órgãos. As lesões da pele (adenoma sebáceo, placa com aspecto de casca de laranja, máculas brancas ou fibromas periungueal) são marcadores confiáveis da doença. Esclerose tuberosa (TS) afeta pelo menos 1 em 6.000 pessoas; dois terços dos casos ocorrem esporadicamente, um terço são familiares. Indivíduos ligeiramente afetados podem não ser diagnosticados. A tríade epilepsia, angiofibromas (adenoma sebáceo) e retardo mental (a tríade de Vogt), que é tipicamente associada à esclerose tuberosa, está presente em apenas 25% dos pacientes. Retardo mental pode estar presente em menos de 50% dos pacientes.

Quadro 26-6 **Critérios do Diagnóstico Revisado para a Esclerose Tuberosa Complexa (TSC)***

Características principais

1. Angiofibroma facial ou placa da testa
2. Fibroma ungueal não traumático ou periungueal
3. Máculas hipomelanóticas (mais de três)
4. Placa com configuração de casca de laranja (tecido conjuntivo nervoso)
5. Hamartomas nodulares retinais múltiplos
6. Tubérculo cortical (a)
7. Nódulo subependimal
8. Astrocitoma subependimal de células gigantes
9. Rabdomioma cardíaco, único ou múltiplos
10. Linfangiomiomatose (b)
11. Angiomiolipoma renal (b)

Características secundárias

1. Múltiplas depressões distribuídas aleatoriamente no esmalte dentário
2. Pólipos retais hamartomatosos (c)
3. Cistos ósseos (d)
4. Linhas cerebrais de migração da substância branca (a, d, e)
5. Fibromas gengivais
6. Hamartomas não renais (c)
7. Mancha acrômica na retina
8. Lesões na pele do tipo "confete"
9. Múltiplos cistos renais (c)

TSC definitivo: Duas características principais ou uma característica principal, com duas pequenas funcionalidades.
TSC provável: Uma característica principal e uma secundária.
TSC possível: Ou uma característica principal ou duas ou mais características secundárias.

(a) Quando a displasia cortical cerebral e as vias de migração da substância branca cerebral ocorrerem juntos, elas devem ser contadas como uma, em vez de duas características da TSC.
(b) Quando linfangiomiomatose e angiomiolipomas renais estiverem presentes, outras características da TSC deverão estar presentes antes de um diagnóstico definitivo ser atribuído.
(c) Confirmação histológica é sugerida.
(d) Confirmação radiográfica é suficiente.
(e) Um membro do painel recomendou que três ou mais linhas de migração radial constituem uma das principais características.

*Do Tuberous Sclerosis Alliance Consensus Conference and National Institutes of Health Consensus Conference 1998: Tuberous sclerosis complex, *Arch Neurol* 57(5):662, 2000.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO. Em julho de 1998, a Tuberous Sclerosis Alliance (www.tsalliance.org), então conhecida como National Tuberous Sclerosis Association, convocou uma conferência de consenso e desenvolveu um esquema revisado para os critérios de diagnóstico da TS (Quadro 26-6).

Os novos critérios de diagnóstico eliminaram qualquer achado único como especificamente distintivo ou característica da doença. Originalmente, os tubérculos corticais foram considerados patognomônicos. Evidência atual sugere que a imagem radiográfica do cérebro e os estudos histológicos são incapazes de distinguir esses tubérculos de displasia cortical isolada. Dois outros tipos de lesões cerebrais – astrocitoma subependimal de células gigantes e nódulos subependimais – podem ser distinguidos de tubérculos corticais e uns dos outros. As duas lesões subependimais têm uma aparência histológica e radiográfica que difere do tubérculo cortical, considerando que astrocitoma de células gigantes é a única que tende a se ampliar. É importante distinguir entre as três lesões cerebrais tanto para a identificação quanto para o acompanhamento da doença. Manifestações dermatológicas são especialmente importantes no diagnóstico da TS.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. O tempo do curso das lesões de esclerose tuberosa é ilustrado na Figura 26-17.



Figura 26-17

Adenoma sebáceo. Adenoma sebáceo é a manifestação cutânea mais comum da esclerose tuberosa. As lesões consistem em pápulas amarelo-rosa, lisas, firmes e com telangiectasia delicada (Fig. 26-18). Sua cor e localização sugerem uma origem de glândula sebácea, mas estes crescimentos são hamartomas benignos, compostos por tecido fibroso e vasculares (angiofibromas). Esses angiofibromas estão localizados nas dobras nasolabiais, nas bochechas, no queixo e, ocasionalmente, na testa, no couro cabeludo e nas orelhas. O número varia de poucas lesões discretas para conjuntos densos de pápulas. Eles são raros ao nascimento, mas podem começar a aparecer dos 2-3 anos de idade e proliferam durante a puberdade. Eles podem ser confundidos com tricoepiteliomas múltiplos, uma condição autossômica dominante que aparece na face central. Uma característica secundária, a "placa na testa", é um grande angiofibroma. Pacientes com a doença neoplasia autossômica dominante endócrina múltipla tipo I (MENS1) podem desenvolver angiofibromas múltiplos e diversos outros tipos de tumores cutâneos, além de tumores de hipófise, paratireoide e tecidos endócrinos enteropancreáticos.

Placa em casca de laranja. A placa em casca de laranja é muito característica da esclerose tuberosa em cerca de 80% dos pacientes; ocorre na infância e pode ser o primeiro sinal da doença. A lesão varia de tamanho de 1 a 10 cm. Geralmente, há uma lesão, mas vários fatores podem estar presentes. Elas são placas cor de carne a amarelo, macias e com uma superfície irregular que tem sido comparada à pele de porco (Fig. 26-19). A lesão consiste em tecido conjuntivo dérmico e aparece mais comumente na região lombossacral.

Máculas esbranquiçadas e tufos de cabelo branco. Máculas hipomelanóticas (oval, forma de folha de freixo, pontilhadas ou "em forma de confete") são distribuídas aleatoriamente com uma concentração nos braços, nas pernas e no tronco. Elas são os primeiros sinais de esclerose tuberosa (Fig. 26-20). Elas estão presentes em 40% a 90% dos pacientes com a doença e de uma a 32 em indivíduos acometidos. As máculas brancas estão presentes no nascimento e aumentam em número e tamanho ao longo da vida. A forma varia 0,5-12 cm de diâmetro. As máculas "confete" são as mais raras dos três tipos e são constituídas de numerosas máculas de 1 a 3 mm. O exame da lâmpada de Wood pode ser usado para acentuar as máculas brancas e é particularmente útil para examinar pacientes com pele clara. A biopsia mostra melanócitos, excluindo assim o diagnóstico de vitiligo. Máculas hipopigmentadas, presentes ao nascimento, não estão invariavelmente associadas à esclerose tuberosa, mas sua presença é uma indicação para um estudo mais aprofundado. É essencial que o diagnóstico seja estabelecido o mais rapidamente possível para que os pais possam obter aconselhamento genético. Um tufo de cabelo branco, sem despigmentação da pele do couro cabeludo subjacente ao tufo branco, tem sido relatado como um sinal precoce da esclerose tuberosa.

Fibromas periungueais. Fibromas periungueais aparecem durante ou após a puberdade em aproximadamente 50% dos casos. Eles são lisos, cor de carne e com projeções cônicas que emergem dos capilares das unhas das mãos e dos pés (Fig. 26-21).



Figura 26-18 Adenoma sebáceo aparece durante a infância ou adolescência precoce. Esses angiofibromas primeiro aparecem como máculas róseas e planas, mais tarde tornam-se papulares. As lesões podem sangrar com facilidade.



Figura 26-19 Placa com configuração de casca de laranja é mais comumente encontrada na região lombossacral. A mancha aparece na infância ou adolescência precoce.

MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS. Retardo mental ocorre em menos de 50% dos casos. Nódulos subependimais e corticais e tubérculos da matéria branca são característicos da esclerose tuberosa. Manchas escleróticas (tubérculos), constituídas de astrócitos e células gigantes estão espalhadas por toda a substância cinzenta. O cálcio é depositado nos tubérculos e pode ser detectado logo após o nascimento através da varredura por tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou filmes de raios X, e é encontrado em 90% das crianças afetadas. As lesões cerebrais causam convulsões em mais de 90% dos pacientes. Os tumores benignos constituídos por tecido fibroso vascular, gordura e músculo liso são encontrados em vários órgãos, como os rins, o fígado e o trato gastrointestinal. Placas da retina cinza ou amarela ocorrem em 25% dos casos. A incidência de corrosão do esmalte no adulto é de 100%. Uma solução dentária esfregada nos dentes secos expõe as depressões.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO. ET pertence à família das síndromes do gene supressor tumoral. Esses genes normalmente funcionam como "freios" celulares. Quando eles perdem sua função (como um resultado de mutação), a proliferação descontrolada e a formação de tumor ocorrem. Pacientes afetados tipicamente têm uma mutação inativadora em ambos os genes *TSC1* e *TSC2* em toda a linha germinal e células somáticas. Os descendentes do paciente, tanto homens como mulheres, têm 50% de chance de herdar a doença autossômica dominante. A penetrância é alta, mas a expressividade é variável. Pacientes com pais normais adquirem a doença de uma nova mutação.

Cerca de 50% da esclerose tuberosa complexa (ETC) mostra ligação genética familiar para *TSC1* e 50% para *TSC2*. Entre os casos esporádicos de TSC, mutações no *TSC2* são mais frequentes e muitas vezes acompanhados por mais déficits neurológicos graves. A deficiência intelectual é significativamente mais frequente em casos esporádicos de *TSC2* que em casos esporádicos de *TSC1*. Os genes *TSC1* (cromossomo 9) e *TSC2* (cromossomo 16) codificam proteínas distintas hamartina e tuberina, respectivamente, que são amplamente expressas no cérebro. O mosaicismo é o fenômeno em que uma fração das células somáticas e germinativas, em vez de todas, contém uma mutação de anomalia cromossômica. Ela ocorre em todas as doenças genéticas que apresentam mutações espontâneas. Por causa deste fenômeno, a mutação de alguns pacientes pode não ser detectada com os métodos atuais de testes. A falha em detectar o mosaicismo tem implicações importantes para um aconselhamento genético.

A Tuberous Sclerosis Alliance fornece informações e apoio para médicos, pacientes e familiares (www.tsalliance.org).

DIAGNÓSTICO E CONDUTA. O diagnóstico de esclerose tuberosa deve ser procurado em lactentes com máculas brancas, tufos de cabelos brancos ou outros sinais cutâneos. O diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração de calcificações cerebrais que podem ocorrer na primeira infância. As lesões cerebrais na esclerose tuberosa são de três tipos: os tubérculos corticais, as anomalias da matéria branca e os nódulos subependimários. Imagens de TC demonstram nódulos calcificados subependimários. Imagens de RM demonstram mais claramente as lesões da matéria branca e cortical do que a TC. Uma varredura positiva é resultado geralmente obtido antes de as calcificações estarem presentes no crânio em filmes de raios X e até mesmo antes de os resultados patognomônicos cutâneos aparecerem.

O angiofibroma facial pode ser removido cirurgicamente para fins estéticos, por eletrocirurgia, criocirurgia, dermoabrasão ou *lasers*.

ESTUDOS DIAGNÓSTICOS. Nos pacientes recém-diagnosticados, testes ajudam a confirmar o diagnóstico e identificar complicações. Para os pacientes com diagnóstico estabelecido, os estudos podem identificar as complicações tratáveis. Testes, por vezes, fornecem provas da doença em parentes assintomáticos de crianças com esclerose tuberosa complexa. Familiares afetados que tiveram os testes anormais geralmente têm resultados menos sutis.



Figura 26-20 Máculas tipo folha de freixo (máculas hipomelanóticas) estão muitas vezes presentes ao nascimento.



Figura 26-21 Esclerose tuberosa. Fibromas periungueais

CÂNCER INTERNO E DOENÇA DA PELE

A pele pode estar associada à malignidade interna em uma variedade de formas. As lesões de pele podem ser um marcador para uma síndrome hereditária (ou seja, genodermatose), representar uma reação ao tumor (as síndromes paraneoplásicas) (Fig. 26-22), ser causadas por uma substância cancerígena, ocorrer como resultado do tratamento ou representar a extensão direta do tumor ou metástase para a pele. As associações dessa doença estão listadas nas Tabelas 26-3 e 26-4.

Síndromes paraneoplásticas cutâneas

As síndromes paraneoplásicas (PNSs) são doenças que aparecem antes ou concomitantemente a uma malignidade interna. Eles representam um efeito remoto ou sistêmico de uma neoplasia. Existe uma vasta gama de categorias de PNSs, incluindo endócrinas, neurológicas, hematológicas, reumatológicas, renais e cutâneas. Elas podem ser a pista inicial com a presença de uma neoplasia subjacente. A atividade da PNS pode ser paralela ao longo do tumor e, portanto, ser usada como um marcador de remissão ou recorrência. As PNSs são estimadas para ocorrer em 7% a 15% dos pacientes com câncer.

Acredita-se que as alterações cutâneas resultem da produção de hormônios biologicamente ativos, ou de fatores de crescimento, ou interações antígenos-anticorpos induzidas ou produzidas pelo tumor. Muitas dessas síndromes, como a acantose *nigricans*, são doenças proliferativas da pele. Produtos secretados pelo tumor, como fator transformador de crescimento alfa, podem estimular a proliferação dos queratinócitos.

SÍNDROME DO CÂNCER FAMILIAR

Muitas síndromes do câncer familiar têm sinais cutâneos que podem ajudar a fazer o diagnóstico. Uma visão geral de algumas das síndromes do câncer familiar com achados cutâneos aparece na Figura 26-23 e Tabela 26-4.

Oncologistas e dermatologistas podem ser os primeiros a suspeitar de um câncer hereditário quando as características de alto risco são observadas. Estas incluem um grupo de parentes na família do paciente que tem o câncer igual ou semelhante, o desenvolvimento do câncer em uma idade jovem ou a apresentação de mais de um tumor ou um segundo tumor primário. Muitos cânceres hereditários têm sinais de pele. Essas síndromes podem ocorrer como resultado de uma nova mutação e sem história familiar. Os cânceres hereditários mais comuns são de mama e de ovário, câncer de cólon hereditário não polipoide e polipose adenomatosa familiar. Há muitas outras síndromes de câncer hereditário, muitas das quais têm sinais cutâneos. Pacientes com suspeita de câncer hereditário são encaminhados para um conselheiro genético ou um geneticista clínico. Visite Herança Mendeliana no Homem (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/) para detalhes de todas as síndromes familiares.

Texto continua na pág. 996.



Figura 26-22 Uma síndrome paraneoplásica; sinal de Leser-Trélat. O início rápido de inúmeras ceratoses seborreicas pode ser associado a uma malignidade interna.

SÍNDROME DO CÂNCER FAMILIAR MÚLTIPLO AUTOSSÔMICO DOMINANTE 'SÍNDROME DO CÂNCER FAMILIAR'

Doença de Cowden
(Síndrome dos Hamartomas Múltiplos)

Síndrome de Muir-Torre

Síndrome de Gardner
(Polipose adenomatosa familiar com manifestações extraintestinais)

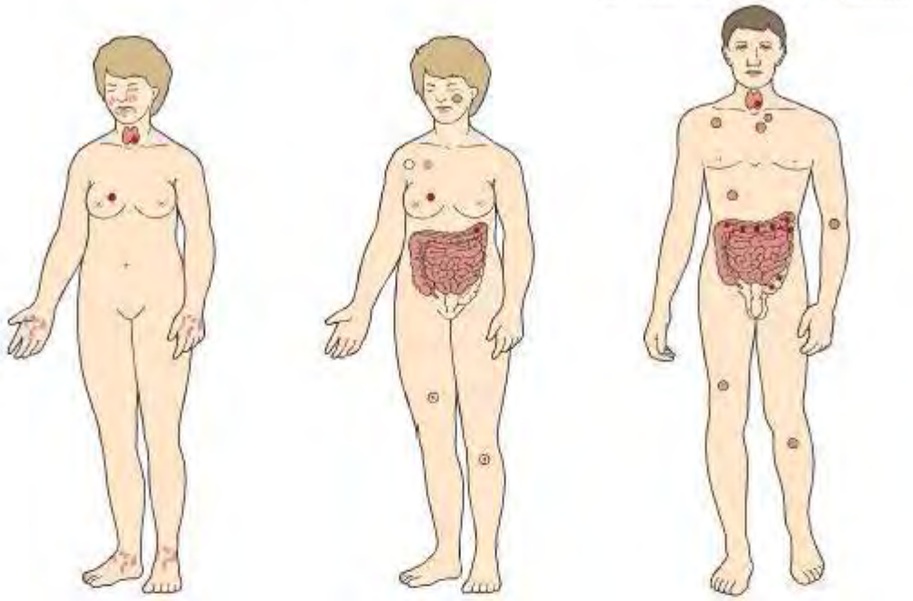


Figura 26-23

Doença de Cowden	Síndrome de Muir-Torre	Síndrome de Gardner
Mulheres	Homens = mulheres	Homens = mulheres
Lesões mucocutâneas Pápulas faciais Pápulas orais Ceratose nas mãos	Tumores da pele Glândulas sebáceas (pelo menos 1)	Sinais na pele Cistos epidermais
Lesões na mama Câncer Fibrocísticas	Queratoacantomas	Osteomas (palpáveis) Crânio Mandíbula
Tireoide Bócio Carcinoma	Tumores internos Colorretal Geniturinário Mama	Lesões pigmentadas de fundo ocular
	• Tumores sólidos	Cólon Pólipos >100 Adenocarcinoma
		Carcinoma de tireoide



Ceratose acral — **Carcinoma sebáceo**

Figura 26-24

Tabela 26-3 Lesões Cutâneas e Malignidade Interna — Síndromes Paraneoplásticas (em Ordem Alfabética)

Síndrome	Apresentação clínica	Malignidade
Acantose *nigricans*	Aparecimento na idade adulta na ausência da obesidade, endocrinopatia, e história familiar; hiperceratótica, dobras cutâneas hiperpigmentadas em áreas flexurais (pescoço, axilas, fossa antecubital, peito, virilha)	Câncer abdominal, outros adenocarcinomas
Alopecia mucinosa	Manchas em pápulas foliculares e infiltrado pantanoso, tronco, face, couro cabeludo	Micose fungoide
Amiloidose	Macroglosia, língua, lisa, brilhante, translúcido, pápulas de cera nas pálpebras, dobras nasolabiais, lábios, e áreas intertriginosas; "púrpura pintada", sangramentos de pele com trauma	Mieloma múltiplo
Ataxia telangiectasia	Ataxia cerebelar, telangiectasia (p. ex., pina, conjuntiva bulbar)	Sarcoma de células reticulares, linfoma de Hodking, estômago
Ceratoderma palmoplantar (tilose)	Espessamento da pele das palmas das mãos e plantas dos pés; leva à irregular aparência irregular e empedrada da pele	Cânceres de mama, pulmão e gástrico, leucemias e linfomas
Dermatomiosite (adulta)	Pálpebra de eritema heliotropo, placas vermelho-azuladas, nas juntas (ou seja, sinal de Grotton), escamação de placas violáceas nos cotovelos e joelhos; envolvimento da pele sobre costas e ombros (ou seja, sinal do xale); capilares dilatados nas cutículas, miopatia	Carcinomas gástrico, ovariano, cervical, pulmonar e pancreático, linfoma não Hodgking
Doença de Cowden (síndrome do hamartoma múltiplo)	Pápulas verrucosas na face, mãos, boca	Seios, tireoide
Doença de Paget (extramamário)	Erosão de placas escamosas da vulva, escroto, axila, região perianal, virilha	Câncer cervical e adenocarcinoma de ânus e reto
Doença de Paget (mama)	Lesão crostosa eczematosa do mamilo, auréola	Mama
Doença de von Hippel-Lindau	Angiomas da pele, angiomatose do cerebelo ou da medula	Hipernefroma, feocromocitoma
Eritema *gyratum repens*	Bandas que se movem rapidamente do eritema de cera com esboço serpiginoso e padrão "grão de madeira"	Seios, pulmões, estômago, bexiga, próstata Carcinoma de células transicionais do rim
Faixas palmares	Palmas aveludadas e rugosas Muitas vezes ocorrem simultaneamente com outras síndromes paraneoplásicas Acantose *nigricans* ocorre em 75% dos casos de faixas palmares	Neoplasias gastrointestinais e pulmonares são mais comuns; cabeça e pescoço, sistema geniturinário (ovário)
Hipertricose lanuginosa acquisita (adquirida)	Cabelo tipo lanugem (isto é, fetal) (maligno baixo) perto de sobrancelhas e na testa, orelhas, nariz; alguns pacientes têm extenso envolvimento e o cabelo é facilmente arrancado	Tumores sólidos do pulmão (ambos os cânceres pequenos e não pequenos), tumores colorretais e neoplasia maligna da mama
Ictiose (adquirida)	Escamas generalizadas, escamas romboides, proeminentes no tronco e extremidades, poupando as áreas de flexão	Doença de Hodgkin; outras neoplasias linfoproliferativas; câncer de pulmão, mama, cérvix
Melanose (generalizada)	Melanose cutânea generalizada	Melanoma metastático
Metástases para a pele	Metástases para qualquer lugar da pele	Variedade de tumores
Neurofibromatose de von Recklinghausen	Pontos café com leite, máculas brancas, neuromas cutâneos múltiplos, neuromas internos	Neurilemoma maligno, astrocitoma, feocromocitoma
Osteoartropatia hipertrófica e baqueteamento digital	Baqueteamento digital e periostite com poliartralgia	Mais comum câncer de pulmão periférico de células não pequenas
Papilomatose cutânea florida	Pápulas pruriginosas, que são indistinguíveis de verrugas virais comuns; lesões aparecem primeiro no dorso das mãos e dos pulsos e então se espalham para o tronco e ocasionalmente a face	Adenocarcinoma gástrico e outros cânceres intra-abdominais Cânceres de mama, pulmões, linfonodos
Pênfigo paraneoplásico	Dolorosos, irritados, estomatite erosiva ulcerar e erupção cutânea polimórfica (eritema, pápulas, lesões da íris, bolhas, erosões)	Linfoma não Hodgkin (80%), leucemia linfocítica crônica, doença de Castleman, timoma e macroglobulinemia de Waldenström

Tabela 26-3 Lesões Cutâneas e Malignidade Interna — Síndromes Paraneoplásticas (em Ordem Alfabética) — cont.

Síndrome	Apresentação clínica	Malignidade
Pitiríase rotunda	Manchas hiperpigmentadas, escamosas e circulares no tronco, nádegas e coxas As lesões são 1-3 cm ou maiores Podem se tornar confluentes e policíclicos A escama é semelhante à de ictiose vulgar Hiperpigmentadas em indivíduos de pele escura e hipocrômicas em indivíduos de pele clara	Carcinoma gástrico e hepatocelular; leucemia, linfoma, carcinomas gastrointestinais superior, câncer de próstata
Reticulo-histiocitose multicêntrica	Lesões marrom-avermelhadas papular da pele associadas ao desenvolvimento progressivo da artrite destrutiva grave; lesões na face, mãos, orelhas e braços; 50% têm envolvimento da mucosa oral	Um terço dos casos está associado à malignidade Câncer de mama, pulmão, músculos, tratos gastrointestinal e geniturinário e sistema hematológico
Sarcoma de Kaposi	Pápula vermelha e nodular neoplasias mais comuns na parte inferior das pernas	Sarcoma de Kaposi em órgão interno, incidência elevada de outros cânceres
Sinal de Léser-Trélat	Aparição repentina (3-6 meses) e rápido aumento no tamanho e número de ceratoses seborreicas; em alguns casos surgem na presença de agentes quimioterápicos, como a citarabina, e as ceratoses seborreicas ficam inflamadas	Adenocarcinoma do estômago, pulmão, cólon, reto e mamas
Síndrome carcinoide	Episódios de rubor (face, pescoço, peito), dispneia, asma, diarreia, sopro de estenose pulmonar e insuficiência pulmonar Dermatite semelhante à pele resultado da pelagra: começa como uma erupção eritematosa fototóxica em regiões expostas ao sol; aparecem bolhas e cura com hiperpigmentação	Tumores que contêm serotonina de partes do corpo como, apêndice, intestino delgado, brônquio (i. e., normalmente um que já produziu metástase para o fígado) Elevados níveis urinários de ácido 5-hidroxiindolacético
Síndrome de Bazex (Acroceratose paraneoplásica)	Três estágios: (1) lesões psoriasiformes, ponta dos dedos dos pés e das mãos; (2) ceratoderma, mãos e pés; (3) as lesões se estendem localmente e novas lesões aparecem nos joelhos, pernas, coxas, braços	Carcinoma de esôfago, língua, lábio inferior, lobos superiores dos pulmões
Síndrome de Bloom	Eritema da face ("asa de borboleta"), crescimento atrofiado	Leucemia aguda
Síndrome de Gardner	Cistos epidermais, fibromas e osteomas cutâneos, pólipos nos intestinos delgado e grosso	Adenocarcinoma de cólon
Síndrome de Muir-Torre	Múltiplos adenomas sebáceos	Carcinomas viscerais
Síndrome de Peutz-Jeghers	Máculas pigmentadas sobre os lábios e mucosa oral, polipose no intestino delgado	Adenocarcinoma de estômago, duodeno e cólon
Síndrome de Sipple	Múltiplos neuromas na mucosa	Carcinoma medular da tireoide, neoplasia de células C, feocromocitoma
Síndrome de Sweet	Febre, neutrofilia, placas eritematosas sensíveis nas extremidades superiores e face que começam como placas ou nódulos eritematosos sensíveis. Elevada taxa de sedimentação de eritrócitos Mais comum em mulheres	Câncer subjacente em 20% dos casos, 80% dos casos envolvem doenças hematológicas malignas; a leucemia mieloide aguda é mais comum
Síndrome de Trousseau	Uma hipercoagulabilidade adquirida com tromboflebite superficial recorrente Os trombos ocorrem no sistema arterial ou venoso Cordas eritematosas sensíveis ou nódulos normalmente aparecem na gordura subcutânea ao longo do tronco e extremidades	50% dos casos associados ao câncer; cânceres de pulmão e câncer pancreático
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Lesões eczematosas na distribuição da dermatite atópica	Malignidade reticuloendotelial
Síndrome do glucagonoma	Eritema necrolítico migratório em áreas intertriginosas e dependentes, níveis elevados de glucagon sérico	Tumor de célula alfa do pâncreas que secreta glucagon
Urticária pigmentosa (forma disseminada maculopapular)	Máculas marrom-avermelhadas e pápulas que contêm mastócitos e urticadas quando traumatizadas	Neoplasias hematológicas

Tabela 26-4 Algumas Síndromes de Câncer Familiar com Achados Cutâneos

Apresentação do câncer	Lesão da pele	Idade de aparecimento das lesões da pele	Distribuição	Síndrome	OMIM*	Risco de outras malignidades	Outras características
Colorretal	Carcinoma ou adenoma sebáceo	5ª ou 6ª décadas	Facial, principalmente nas glândulas de Meibomius	Muir-Torre fenótipo de HNPCC	120435	Câncer endometrial; câncer ovariano; tumores dentro do espectro de HNPCC	Pode preceder o desenvolvimento de tumores viscerais
Colorretal; SNC; hematológicos	Máculas café com leite	Infância	Generalizado; tronco	Mutações bialélicas em genes de reparação de não pareamento	120435	Câncer precoce	Membros da família podem ser heterozigotos, risco similar para HNPCC
Pólipos intestinais	Pigmentação mucocutânea	Infância	Centrofacial; mucosa oral; perianal	Síndrome de Peutz-Jeghers	175200/ 602216	Câncer de cólon, estômago, pâncreas; câncer de mama; câncer de ovário; SCTAT	Ginecomastia, intussuscepção
Câncer colorretal com pólipos	Cistos epidermoides; fibromas; lipomas; pilomatricomas	Adultos	Principalmente facial	Polipose adenomatosa familiar (síndrome de Gardner)	175100	Câncer colorretal; câncer do intestino delgado; tumores no SNC; hepatoblastoma; câncer de tireoide	Vários pólipos colônicos; osteomas; dentes supranumerários
Câncer renal (câncer de células renais cromófobos, oncocitomas-cromófobos híbridos)	Tríade de lesões, incluindo fibrofoliculomas, tricodiscomas e acrocórdon	Terceira década	Face, pescoço, parte superior do tronco	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	135150	Câncer renal; pólipos colônicos; câncer colorretal	Cistos nos pulmões; pneumotórax
Carcinoma de células renais (câncer renal papilar tipo II)	Leiomiomas cutâneos	Terceira década	Face; superfície extensora das extremidades; costas	Leiomiomatose hereditário Carcinoma de células renais	605839	Fibroma uterino e leiomiossarcoma; leiomiossarcoma cutâneo	As lesões são dolorosas no frio
Carcinoma de células renais	Angiofibromas; máculas folhas de freixo; manchas em casca de laranja; fibroma	Infância	Centrofacial; costas; subungueal	Esclerose tuberosa	191100	Angiomiolipomas; carcinoma de células renais; astrocitoma	Apreensões do SNC
Glioma óptico; meningioma; astrocitoma	Máculas café com leite; neurofibromas; sardas na axila ou virilha	Infância	Tronco	Neurofibromatose tipo 1	162200	Neurofibrossarcoma; glioma; rabdomiossarcoma; feocromocitoma; carcinoide duodenal	Nódulos de Lisch sobre os olhos; pseudoartrose da tíbia; macrocefalia

Adaptado de *Lancet Oncol* 9(5):462-472, 2008. *PMID: 18452857*

*OMIM é o Online Mendelian Inheritance in Man (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/)

HPNCC, câncer colorretal sem polipose hereditário; *LAMB*, lentigos, mixomas atriais, nevo azul; *NAME*, nevo, mixoma atrial, efilides; *SCTAT*, tumores sexuais com túbulos anulares; *VIPoma*, tumor peptídeo intestinal vasoativo.

Tabela 26-4 Algumas Síndromes de Câncer Familiar com Achados Cutâneos — cont.

Apresentação do câncer	Lesão da pele	Idade de aparecimento das lesões da pele	Distribuição	Síndrome	OMIM*	Risco de outras malignidades	Outras características
Prolactinoma	Angiofibromas; colagenomas; máculas café com leite; lipoma subcutâneo	Início da vida adulta	Angiofibroma: face; outras lesões: pescoço, braços e tronco	Múltipla neoplasia endócrina 1	131100	Ilhotas pancreáticas, paratireoide, e adenoma de córtex adrenal (ou seja, glucagonoma, insulinoma, VIPoma)	Hiperparatireoidismo primário na terceira década é o primeiro sinal; síndrome de Cushing; acromegalia; hipogonadismo; síndrome de Zollinger-Ellison
Câncer medular da tireoide; feocromocitoma; hiperplasia da paratireoide primária	Amiloidose líquen cutânea	Prurido da infância Amiloidose líquen cutânea precede o câncer medular da tireoide	Interescapular	Múltipla neoplasia endócrina 2A	171400	Câncer medular da tireoide usualmente precede feocromocitoma por 10 anos Feocromocitoma usualmente adrenal e bilateral	Hiperparatireoidismo primário
Câncer medular da tireoide; feocromocitoma	Nódulos pedunculados; neuromas da mucosa; neuromas da córnea; rubor	Prurido da infância Amiloidose líquen cutânea precede o câncer medular da tireoide	Pálpebras; córnea	Múltipla neoplasia endócrina 2B (síndrome Wagenmann-Frobese)	162300	Câncer de tireoide agressivo com início precoce e metástases precoces	Corpo com hábito marfanoide; características faciais grosseiras; atraso no desenvolvimento
Câncer de mama; câncer folicular da tireoide; câncer endometrial	Triquilemomas faciais; ceratose acral; papilomatose da mucosa oral	Pruridos da infância Amiloidose líquen cutânea precede o câncer medular da tireoide	Face; palmar, plantar, mucosa oral	Síndrome de Cowden (síndrome tumoral PTEN hamartoma)	158350	Câncer de ovário; câncer de próstata; câncer de células de transição da bexiga, gliobastoma multiforme; câncer de cólon	Macrocefalia; doença de Lhermitte-Duclos; fenótipo facial; anomalias esqueléticas
Mixoma atrial; hipoplasia adrenocortical nodular pigmentada primária; schwannomas psamomatosos melanóticos	Pigmentação; lentigos; nevo azul, mixomas cutâneos	Início da vida adulta	Centrofacial e pigmentação genital	Complexo de Carney (síndrome LAMB ou NAME)	160980	Tumores da pituitária	Hipoplasia adrenocortical nodular pigmentada primária causa síndrome de Cushing e acromegalia
Carcinoma de células basais	Acrocórdons; furos palmares e plantares; cistos epidermais; nevos	Infância, porém mais comumente no final da adolescência e início da vida adulta.	Síndrome do carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin)	Síndrome neoplásica de células basais (síndrome de Gorlin)	109400	Medulo-blastoma	Face grosseira; anomalias esqueléticas; ceratocistos odontogênicos da mandíbula

Doença de Cowden (síndrome do hamartoma múltiplo)

Doença de Cowden (síndrome do hamartoma múltiplo) é uma doença multissistêmica herdada como um traço autossômico dominante com penetrância incompleta e expressão variável.

A incidência é estimada de ser 1 em 200.000. É caracterizada por múltiplos hamartomas de origem ectodérmica, endodérmica e mesodérmica e uma alta incidência de tumores malignos da mama e/ou na glândula tireoide. As manifestações mucocutâneas são os traços mais característicos e a chave para o diagnóstico. Os critérios diagnósticos para a doença de Cowden estão listados no Quadro 26-7.

Quadro 26-7 **Critérios de Diagnóstico da Doença de Cowden**

Critérios patognomônicos

Lesões mucocutâneas
- Triquilemomas faciais múltiplos
- Lesões na mucosa
- Ceratose acral

Critérios principais

Câncer de mama
Câncer de tireoide, especialmente carcinoma tireoide folicular
Macroencefalia
Consequências hamartomatosas do cerebelo (doença de Lhermitte-Duclos)

Critérios secundários

Lesões na tireoide (p. ex., adenoma ou bócio)
Retardo mental (QI 75)
Pólipos hamartomatosos intestinais
Doença fibrocística da mama
Lipomas
Fibromas
Tumores ou malformações geniturinárias

Diagnóstico operacional para indivíduos

(1) Lesões mucocutâneas apenas se
   a. Seis pápulas faciais com três triquilemomas
   b. Pápulas faciais cutâneas e papilomatose de mucosa oral
   c. Papilomatose de mucosa oral e ceratose acral
   d. Seis ou mais ceratoses palmares/plantares
   ou
(2) Dois critérios principais, porém um deve incluir macrocefalia ou doença de Lhermitte-Duclos
   ou
(3) Um critério principal e três critérios secundários
   ou
(4) Quatro critérios secundários

Adaptado de Lindor NM, Greene MH: *J Natl Cancer Inst* 90:1059, 1998; e Tsao H: *J Am Acad Dermatol* 42:939, 2000. *PMID: 10827397*

LESÕES MUCOCUTÂNEAS. Pápulas faciais e papilomatose da mucosa oral são os indicadores mais sensíveis da doença. As lesões cutâneas assintomáticas são notadas geralmente aos 20 anos, e sem progressão das lesões após 30 anos de idade. A principal lesão cutânea é uma pápula que pode ser lisa ou ceratótica. Pápulas cutâneas faciais são de dois tipos: pápulas achatadas liquenoides, cor de carne, são encontradas nas áreas centrofaciais e periorificiais; e lesões papilomatosas cor de carne, alongadas, verrucoides, são encontradas em torno da boca (Fig. 26-25), nariz, olhos e nas orelhas. A maioria dessas lesões é de triquilemomas. O diagnóstico diferencial dessas pápulas faciais inclui a doença de Darier e o adenoma sebáceo encontrado na esclerose tuberosa. Ceratoses acrais estão localizadas principalmente no dorso das mãos e dos pés. Assemelham-se a verrugas planas (ou seja, são pápulas lisas, cor de carne, 1-4 mm de diâmetro). Ceratoses palmoplantares são pápulas rígidas, isoladas, do tamanho de um ponto a uma ervilha, translúcidas, que podem mostrar uma depressão central.

As lesões orais são pápulas brancas, com superfície lisa, 1-3 mm de diâmetro, que coalescem, muitas vezes, dando uma aparência de paralelepípedo. Elas estão localizadas principalmente na superfície da gengiva, do palato e dos lábios.

LESÕES DE MAMA. As lesões da mama são as anormalidades mais importantes e potencialmente graves de doença de Cowden. O adenocarcinoma ductal ocorre em mais de 30% dos pacientes, e doença fibrocística ocorre em 60% dos pacientes. A idade média do diagnóstico do câncer de mama é de 41 anos. Todas as mulheres com a doença de Cowden devem ser consideradas para a mastectomia bilateral profilática total durante a terceira década de vida.

LESÕES DA GLÂNDULA TIREOIDE. Alargamento palpável (bócio e adenoma) é a anormalidade interna mais frequentemente relatada da doença de Cowden. Carcinoma é relatado em vários casos.

Uma grande variedade de outras anormalidades e doenças malignas tem sido relatada, mas a incidência é baixa.



Figura 26-25 Doença de Cowden. Pápulas orais brancas muitas vezes coalescem.

Síndrome de Muir-Torre

A síndrome de Muir-Torre (MTS) é uma genodermatose autossômica dominante rara, caracterizada por pelo menos um tumor da glândula sebácea e mínimo de uma malignidade interna. A apresentação comum é a presença de tumores sebáceos, juntamente com um baixo grau de malignidade visceral. A presença de tumores sebáceos justifica a pesquisa de uma malignidade interna. Esta síndrome é considerada agora um subtipo da síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) mais comum. MTS e síndrome HNPCC estão associados a mutações no gene *hMSH2*.

TUMORES DE PELE. Tumores sebáceos aparecem antes da malignidade interna em 22% dos pacientes, simultaneamente em 6% dos pacientes e após a malignidade interna em 56% dos pacientes. Os tumores da glândula sebácea (adenoma, sebaceoma, epitelioma, ou carcinoma) ocorrem geralmente no tronco, na face e no couro cabeludo (Fig. 26-26). Eles variam de pequenas pápulas assintomáticas ou nódulos que se assemelham a cistos ou tumores benignos de pápulas cerosas. A síndrome pode ocorrer em indivíduos com um único tumor da glândula sebácea. Algumas neoplasias benignas sebáceas no MTS podem ter um grande potencial de transformação maligna ou podem ser carcinomas sebáceos bem diferenciados com baixo grau de malignidade, que imitam o adenoma/sebaceoma sebáceo.

Ceratoacantomas únicos ou múltiplos ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes. A idade média para o aparecimento das lesões de pele é de 53 anos (variação: 23-89 anos). Os tumores da glândula sebácea na população geral são raros. Um tumor diagnosticado como um adenoma sebáceo, epitelioma sebáceo ou carcinoma sebáceo deve alertar o clínico para a possibilidade de câncer visceral, tanto no paciente quanto nos familiares. Hiperplasia sebácea comumente vista na face não está associada à malignidade.



Figura 26-26 Síndrome de Muir-Torre. Um adenoma sebáceo é o marcador mais característico da doença.

TUMORES INTERNOS. As neoplasias mais comumente associadas são colorretal (47%); 58% desses tumores ocorrem proximais ou na flexura esplênica.

Os pacientes da MTS têm uma predisposição genética ao câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC). Há pelo menos oito outras principais síndromes de suscetibilidade ao câncer que indicam um risco aumentado para câncer colorretal e/ou polipose colorretal. Portanto, o diagnóstico diferencial de câncer colorretal hereditário pode ser complexo. Tumores geniturinários (21%), carcinomas de mama (12%) e doenças hematológicas (9%) também são comuns. Cinquenta e três por cento dos pacientes desenvolvem um câncer, 37% desenvolvem dois ou três cânceres e 10% desenvolvem quatro a nove cânceres. As lesões cutâneas ocorrem antes ou concomitantemente ao diagnóstico de câncer inicial em 63% dos pacientes. A idade média para a detecção da neoplasia visceral inicial é de 53 anos (variação, 23 a 89 anos). Poucos casos estão associados a pólipos no cólon, mas polipose gastrointestinal generalizada é rara. Existe um potencial relativamente baixo de malignidade em ambos os tumores cutâneos e internos, porém metástases de tumores internos ocorrem, em particular as de câncer do cólon.

EPIDEMIOLOGIA. A síndrome de Muir-Torre pode aparecer *de novo*, mas geralmente existe uma história familiar variável de tumores cutâneos e/ou internos. Os homens e as mulheres são igualmente afetados. Isso pode ser um dos quatro subtipos de síndrome do câncer familiar caracterizado por uma predisposição determinada geneticamente (autossômica dominante) para várias malignidades viscerais que surgem em uma idade precoce e segue um curso relativamente benigno. Como na síndrome do câncer familiar, cânceres de cólon na síndrome de Muir-Torre são frequentemente mais proximais à flexura esplênica do que na população em geral.

CONDUTA. Acompanhamento e pesquisas regulares por uma nova malignidade e também avaliação e monitoramento dos membros da família são necessários. Pacientes e seus familiares devem ser orientados sobre a predisposição genética.

TRATAMENTO. A combinação de interferon com isotretinoína ou apenas isotretinoína pode prevenir o desenvolvimento do tumor.

Síndrome de Gardner

Síndrome de Gardner (polipose adenomatosa familiar com manifestações extraintestinais) é uma doença autossômica dominante transmitida com uma penetrância semelhante em ambos os gêneros de quase 100%. Ela consiste em polipose intestinal, cistos epidérmicos, osteomas múltiplos, fibromas mesentéricos, tumores desmoides, lesões pigmentadas do fundo ocular, dentes não erupcionados e odontomas. A incidência é de cerca de 1 em 8.300 a 1 em 16.000 nascimentos. O gene da polipose adenomatosa do cólon (*APC*) no cromossomo 5q21 é alterado por mutações na linhagem germinativa de pacientes com síndrome de Gardner. A identificação desses genes deve auxiliar no aconselhamento de pacientes com predisposição genética para o câncer colorretal.

SINAIS CUTÂNEOS. Polipose é uma característica quase constante, mas cistos epidérmicos ocorrem em aproximadamente 35% dos casos. Cistos epidérmicos são frequentemente a queixa na apresentação e aparecem com mais frequência na cabeça e no pescoço, mas eles frequentemente também ocorrem em áreas como as pernas, onde cistos epidérmicos são raramente encontrados. A síndrome de Gardner deve ser considerada em pacientes com cistos epidérmicos em áreas incomuns. Os cistos podem ocorrer na infância, mas a idade média de início é 13 anos. Eles variam de poucos a muitas lesões e podem ser pequenos ou grandes o suficiente para distorcer as estruturas normais. Os osteomas podem ser reconhecidos clínica e radiograficamente em crianças. Eles aparecem mais comumente na cabeça e no pescoço e podem ser vistos e sentidos.

Osteomas. Múltiplos osteomas, especialmente do crânio e da mandíbula, são encontrados em um número de parentes afetados e sob risco. Em alguns, esses "marcadores" são encontrados no início da vida, antes do aparecimento de pólipos do cólon. Radiografia das mandíbulas pode servir como uma ferramenta valiosa para a detecção precoce de portadores da síndrome de Gardner.

Lesões pigmentadas de fundo ocular. As lesões pigmentadas de fundo ocular são um marcador clínico confiável para a doença e são encontrados em 90% dos pacientes e 47% dos parentes que estão em um risco de 50% para a síndrome de Gardner. A presença de lesões bilaterais, lesões múltiplas (mais de quatro) ou ambas é um marcador clínico sensível e específico para a síndrome. As lesões são distintas, pigmentadas e redondas, ovais ou em forma de rim; elas variam em tamanho 0,1 a 1,0 (ou mais) diâmetros de disco óptico. Um total de um a 30 lesões podem estar presentes.

Carcinoma de tireoide. Carcinoma da glândula tireoide é frequentemente relatado nestes pacientes. Ela tem as seguintes características: predominância do sexo feminino (89%), jovens (média de 23,6 anos, variando de 16 a 40 anos), forma papilar (88%) e multicentricidade (70%).

Câncer e pólipos colônicos. Pólipos colônicos podem ser detectados antes de o paciente atingir a puberdade. Eles normalmente são assintomáticos, número maior que 100 e invariavelmente progridem para adenocarcinoma. O sulindaco reduz o número e o tamanho dos adenomas colorretais em pacientes com polipose adenomatosa familiar, mas seu efeito é incompleto, e é pouco provável que substitua a colectomia como terapia primária. Pacientes com síndrome de Gardner que se submetem à cirurgia agressiva do intestino quando os pólipos são detectados podem ter uma vida normal. Todos os membros da família devem ser examinados. O aconselhamento genético é essencial para essa doença autossômica dominante herdada.

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé e carcinoma renal

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) é uma genodermatose autossômica dominante de incidência desconhecida caracterizada por fibrofoliculomas da pele, aumentado risco de pneumotórax espontâneo, possibilidade de tumor renal e outros tumores. Os fibrofoliculomas tendem aparecer na terceira ou quarta décadas de vida. Tricodiscomas e outros tumores cutâneos (angiofibromas) são relatados. As características clínicas são variáveis. Alguns pacientes têm numerosas pápulas e outros não têm nenhuma (Fig. 26-27).

Fibrofoliculomas e tricodiscomas são hamartomas benignos dos folículos capilares, que geralmente se apresentam como muitas pápulas pequenas assintomáticas cor da pele na face, no pescoço, no couro cabeludo e no tronco superior.

A prevalência de pneumotórax espontâneo e tumores renais é baixa. Vários outros tumores extracutâneos são relatados. Câncer colorretal não é parte desta síndrome. BHD deve ser suspeitada em pacientes com poucos ou mesmo sem fibrofoliculomas e/ou tricodiscomas que podem apresentar tumores renais (familiares) (tumor oncocítico híbrido, carcinoma de células renais cromófobo, tumor de células claras, oncocitoma) e/ou pneumotórax espontâneo. Idade mais avançada e sexo masculino aumentam o risco de tumores renais. Carcinomas de células renais cromófobos são localmente invasivos, mas raramente sofrem metástase. Tumores menores que 3 cm são observados, enquanto tumores maiores que 3 cm são tratados com procedimentos poupadores de nefron, incluindo a nefrectomia parcial. O risco de pneumotórax espontâneo é inversamente associado à idade. Entre 15% e 30% dos pacientes afetados por BHD desenvolvem câncer renal. Os pacientes desenvolvem tumores renais na casa dos 20 ou 30 anos e muitas vezes se apresentam com múltiplos cânceres renais bilaterais.



Figura 26-27 Síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Pápulas múltiplas, pequenas, cor da pele, em forma de cúpulas distribuídas sobre a face, pescoço, parte superior do tronco.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

FORMULÁRIO DE CONSULTA RÁPIDA

(Os corticosteroides tópicos estão listados nas páginas 1002 e 1003.)

MEDICAMENTOS PARA ACNE: Retinoides

Produto	Base	Concentração	Embalagem
Retin-A (Tretinoína)	Creme Gel	0,025%, 0,05%, 0,1% 0,01%, 0,025%	20, 45 g 15, 45 g
Retin-A Micro (Tretinoína)	Gel	0,1%, 0,04%	Bomba 20, 45, 50 g
Tazorac (Tazaroteno)	Gel Creme	0,1%, 0,05% 0,1%, 0,5%	30, 100 g 30, 60 g
Differin (Adapaleno)	Gel Creme	0,1%, 0,3% 0,1%	45 g 45 g
Epiduo	Gel	Adapaleno a 0,1% + peróxido de benzoíla a 2,5%	45 g

MEDICAMENTOS PARA ACNE: Antibióticos Tópicos

Produto	Antibiótico	Embalagem
Aczone	Dapsona a 5%	Gel 30, 60 g
Benzaclin	Clindamicina a 1%, peróxido de benzoíla a 5%	Gel, bomba 25, 50 g
Benzamycin	Eritromicina a 3%, peróxido de benzoíla a 5%	Gel 23,3, 46,6 g
Cleocin T	Clindamicina a 1%	Líquido 30, 60 mL, gel 30, 60 g, loção 60 mL
Duac gel	Clindamicina a 1%, peróxido de benzoíla a 5%	Gel 45 g
Klaron 10%	Sulfacetamida de sódio a 10%	Frasco 113,3 g
Clenia	Enxofre a 5%, sulfacetamida de sódio a 10%	Creme emoliente 28,35 g
Sulfacet-R loção	Enxofre a 5%, sulfacetamida de sódio a 10%	25 mL, maior número em genéricos
AVAR loção adstringente	Enxofre a 5%, sulfacetamida de sódio a 10%	Bomba 226, 6 g

MEDICAMENTOS PARA ACNE: Antibióticos Orais

Genérico	Preparação	Dose para adulto (g, salvo indicação em contrário)
Doxiciclina	50, 75, 100, 150 mg	Todos os dias, duas vezes ao dia
Minociclina	50, 75, 100 mg	Todos os dias, duas vezes ao dia
Minociclina, comprimidos de liberação prolongada (Solodyn)	45 mg (40,8-59,4 kg), 90 mg (59,8-90,2 kg), 135 mg (90,7-136 kg)	1 comprimido por dia (1 mg/kg/dia)

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS: Tópicos

	Produto	Embalagem
Aldara	Imiquimod a 5%	Caixa de 12 ou 24 pacotes
Carac	Fluorouracil a 0,5%	Tubo 30 g
Fluoroplex	Fluorouracil a 1%	Solução 30 mL, creme 30 g
Efudex	Fluorouracil a 2% ou a 5% Fluorouracil a 5%	Líquido 10 mL Creme 25 g

CREMES E LOÇÕES ANTIPRURÍTICOS		
Produto	**Ingrediente ativo**	**Embalagem**
Eucerin para alívio do prurido	Mentol a 0,15%	*Spray* 192,7 g
Neutrogena hidratante antiprurido	Alcânfora a 0,1%, dimeticona a 0,1%	286,3 g
PrameGel	Pramoxina a 1%, mentol a 0,5%	
Sarna original	Alcânfora, mentol, a 0,5% cada	Frasco 212,6 g
Sarna Sensitive loção antiprurido	Pramoxina HCL	212,6 g
Sarna Ultra creme antiprurido	Mentol a 0,5% e pramoxina	56,7 g
Zonalon	Doxepina a 5%	45 g

DERMATITE ATÓPICA: Cremes Não Esteroides de Barreira	
Atopiclair	100 g
Eletone	100 g
Epiceram	90 g
Mimyx	140 g

PSORÍASE: Análogos da Vitamina D_3 Tópicos		
Nome comercial	**Ingrediente ativo**	**Embalagem**
Dovonex creme	Calcipotrieno	Tubos 30, 60, 100 g
Vectical pomada	Calcitriol	Tubo 100 g
Taclonex pomada, para o couro cabeludo	Calcipotrieno + betametasona	60 g, 60 mL

ROSÁCEA: Medicamentos tópicos		
Nome comercial	**Nome genérico**	**Embalagem**
Avar	Enxofre a 5%, sulfacetamida de sódio a 10%	Gel aquoso 45 g com base
Avar Green	Enxofre a 5%, sulfacetamida de sódio a 10%	Gel aquoso 45 g com bases de tom verde para cobrir a vermelhidão
Clenia	Enxofre a 5%, sulfacetamida de sódio a 10%	Creme 28,35 g, espuma para lavagem 170 g, 340 g
Finacea a 15%	Ácido azelaico	Gel 30 mL
Klaron a 10%	Sulfacetamida de sódio a 10%	113,3 g
Gel, creme, loção genéricos a 0,75%	Metronidazol	45 g, 45 g, 120 mL
Metrogel a 1%	Metronidazol	45 g
Noritato creme a 1%	Metronidazol	Tubo 30 g
Sulfacet-R loção	Enxofre a 5%, sulfacetamida de sódio a 10%	Frasco 25 g

DESCOLORANTES PARA PELE E AGENTES DESPIGMENTANTES		
Nome comercial	**Ingrediente ativo**	**Embalagem**
Genérico	Hidroquinona a 4%	Pote 28,35 g, 56,7 g
TriLuma	Hidroquinona a 4%, acetonida de fluocinolona a 0,01%, tretinoína a 0,05%	30 g

CORTICOSTEROIDES (TÓPICOS)*

Grupo	Nome comercial	%	Nome genérico	(g; salvo indicação em contrário)
I	Clobex xampu	0,05	Propionato de clobetasol	113,3 g
	Clobex *spray*			56,7 g, 120 g
	Clobex loção			113,3 g
	Condran fita		Flurandrenolida	Rolo 3 × 24, 3 × 80
	Cormax creme	0,05	Propionato de clobetasol	15, 30, 45
	Cormax pomada	0,05		15, 30, 45
	Cormax solução para o couro cabeludo	0,05		50 mL
	Ultravate creme	0,05	Propionato de halobetasol	15, 50
	Ultravate pomada	0,05		15, 50
	Diprolene loção	0,05	Dipropionato de betametasona reforçado	30 mL, 60 mL
	Diprolene pomada	0,05		15, 50
	Diprolene gel	0,05		15, 50
	Olux espuma	0,05	Propionato de clobetasol	Lata 50, 100 g
	Olux-E			Lata 50, 100 g
	Psorcon pomada	0,05	Diacetato de diflorasona	15, 30, 60
	Temovate-E creme	0,05	Propionato de clobetasol	15, 30, 60
	Temovate pomada	0,05	Propionato de clobetasol	15, 30, 45
	Temovate gel	0,05	Propionato de clobetasol	15, 30, 60
	Vanos creme	0,1	Fluocinonida	30, 60, 120
II	Cyclofort pomada	0,1	Ancinonida	15, 60
	Diprolene AF creme	0,05	Dipropionato de betametasona reforçado	15, 50
	Diprosone pomada	0,05	Dipropionato de betametasona	15, 45
	Diprosone aerossol	0,1	Dipropionato de betametasona	85
	Elocon pomada	0,1		
	Halog creme	0,1	Halcinonida	15, 30, 60
	Halog pomada	0,1		15, 30, 60
	Halog solução	0,1		20, 60 mL
	Halog-E creme	0,1		30, 60
	Kenalog pomada	0,5	Acetonida de triancinolona	15
	Lidex creme	0,05	Fluocinonida	15, 30, 60
	Lidex-E	0,05	Fluocinonida	15, 30, 60
	Lidex gel	0,05		15, 30, 60
	Lidex pomada	0,05		30, 60
	Lidex solução	0,05		20, 60 mL
	Psorcon creme	0,05	Diacetato de diflorasona	15, 30, 60
	Topicort creme	0,25	Desoximetasona	15, 60
	Topicort gel	0,05		15, 60
	Topicort pomada	0,25		15, 60
III	Kenalog creme	0,5	Acetonida de triancinolona	15
	Betatrex creme	0,1	Valerato de betametosona	45
	Cutivate pomada	0,005	Propionato de fluticasona	15, 30, 60
	Cyclocort loção	0,1	Ancinonida	60 mL
	Cyclocort creme	0,1	Ancinonida	30, 60
	Diprosone creme	0,05	Dipropionato de betametasona	15, 45
	Diprosone loção	0,05	Dipropionato de betametasona	20, 60 mL
	Elocon pomada	0,1	Furoato de mometasona	15, 45
	Kenalog creme	0,5	Acetonida de triancinolona	20
	Kenalog pasta	0,5	Acetonida de triancinolona	5

Grupo	Nome comercial	%	Nome genérico	(g; salvo indicação em contrário)
IV	Cyclocort creme	0,1	Amcinonida	15, 30, 60
	Dermatop pomada	0,1	Prednicarbato	15, 60
	DermaOtic gotas auriculares	0,1	Acetonida de fluocinolona	20 mL
	Elocon creme	0,1	Furoato de mometasona	15, 45
	Elocon loção	0,1		30, 60 mL
	Kenalog pomada	0,1	Acetonida de triancinolona	15, 80
	Luxig espuma	0,12	Valerato de betametasona	Lata 50, 100, 150
	Pandel creme	0,1	Proburato de hidrocortisona	15, 45, 80
	Synalar pomada	0,025	Acetonida de fluocinolona	60
	Topicort LP creme	0,05	Desoximetasona	15, 60
	Topicort pomada	0,05		15, 60
	Westcort pomada	0,2	Hidrocortisona	15, 45, 60
V	Betatrex creme	0,1	Valerato de betametasona	45
	Cloderm creme	0,1	Pivalato de betametasona	Tubo 45, 90 g, bomba 30 g
	Cutivate creme	0,05	Propionato de fluticasona	15, 30, 60
	Cutivate loção	0,05	Propionato de fluticasona	120 mL
	Dermatop creme	0,1	Prednicarbato	15, 60
	DesOwen pomada	0,05	Desonida	15, 60
	Kenalog creme	0,1	Acetonida de triancinolona	15, 60, 80, 454
	Kenalog pomada	0,025		15, 80
	Kenalog loção	0,1		60 mL
	Locoid Lipocream	0,1	Butirato de hidrocortisona	15, 45
	Locoid creme	0,1	Butirato de hidrocortisona	15, 45
	Locoid pomada	0,1		15, 45
	Locoid loção			60 mL, 120 mL
	Synalar creme	0,025	Acetonida de fluocinolona	60
	Tridesilon pomada	0,05	Desonida	15, 60
	Westcort creme	0,2	Hidrocortisona	15, 45, 60
VI	Aclovate creme	0,05	Dipropionato de alclometasona	15, 45, 60
	Aclovate pomada	0,05		15, 45, 60
	Kenalog creme	0,025	Acetonida de triancinolona	15, 80
	Capex xampu	0,01	Acetonida de fluocinolona	120 mL
	Dermasmooth FS	0,01	Acetonida de fluocinolona	113,3 g
	Cordran SP creme	0,025	Flurandrenolida	30, 60
	DesOwen creme	0,05	Desonida	15, 60
	DesOwen loção			56,7 g, 113,3 g
	Verdeso espuma	0,05	Desonida	Lata 50, 100 g
	Kenalog loção	0,025		60 mL
	Synalar solução	0,01		60 mL
VII	Epifoam	1,0	Acetato de hidrocortisona	10
	Hytone creme	2,5	Hidrocortisona	28,35 g, 56,7 g
	Hytone loção	2,5		56,7 g
	Hytone pomada	2,5		28,35 g
	Lacticare HC loção	1,0	Hidrocortisona	113,3 g
		2,5		56,7 g
	Pramosone	1,0	Acetato de hidrocortisona + pramoxina	Creme 28,35 g, 56,7 g Pomada 28,35 g
		2,5		Loção 56,7 g, 113,3 g Creme 28,35 g, 56,7 g Pomada 28,35 g
	OTC	1,0	Hidrocortisona	Muitas marcas
	OTC	0,5	Hidrocortisona	Muitas marcas

*Os grupos são listados pela potência: o grupo I é o mais potente.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Índice

5-fluorouracil, 789, 791, 811
5-fluorouracil, creme tópico, 791
5-fluorouracil, injeção intralesional, 791
5-FU, dermatite de contato, 819f
5-FU tópico, 819f
6-tioguanina, recomendações, 301q

A

Abdome, envolvimento PUPPP, 208f
abdome, lesão, 793f
Abdome, nevo epidermal, lesão, 793f
abordagem, 225
abertura tipo comedo, 881f
abordagem com alta dose, 296
abordagem com baixa dose, 296
abordagem com dose elevada, 296
abordagem de tratamento, 2
abordagem do paciente, 739q
abordagem metodológica, 2
Aborto espontâneo, 554-555
abscessos, 356f
abscessos intercomunicantes superficiais/profundos, 943f
abscessos/cistos ulcerados, presença, 234f
Absorção do anticorpo fluorescente treponemal (FTA-ABS), 405
absorção, 175
Absorção sistêmica, 82
Absorventes, 748t
Acantólise intraepidermal, 662f
Acantose *nigricans* (AN) 21f, 978-979
Acantose *nigricans* benigna, 979
Acantose *nigricans* induzida por fármaco, 979
Acantose *nigricans* maligna, 22f, 24f, 53f, 978f, 979
Ação antibacteriana (compressas úmidas), 76
ação/dosagem, mecanismo, 237
ação, mecanismo, 191-193, 235, 287
Ácaros, 582f, 584
Acentuação facial, dermatite de contato, 134t
Acetato de ciproterona (CPA), disponibilidade (ausência), 931
Acetonida de triamcinolona, 952
Acetonida triamcinolona, uso, 952
achados clínicos, 579
achados clínicos/laboratoriais, 201t
achados de vitiligo, 766
achados físicos, 93, 94, 98, 104
achados histológicos/progressão, 872-873
achados laboratoriais, 279, 340, 682, 692, 759
achados ocular/auditivo/meningeal, 766
achados/manejo, 291q
Aciclovir oral/intravenoso, 488
Aciclovir tópico, 488
Aciclovir, uso, 478
Acidificação, 367
Ácido azelaico, 774
Ácido azelaico, uso, 236, 774
Ácido kójico, 774
ácido salicílico, 466
Ácido tricloroacético (TCA), uso, 425-426, 981-982
Acitretina (Soriatane), 292, 326, 331
acitretina, combinação, 285
acitretina, resposta, 292f
Acne *"excoriée dès jeunes filles"*, 250f
Acne cística, 53f, 230
Acne cística nodular, 231f
Acne cística recalcitrante/nodular, inflamatória, 244
Acne comedonal, 226
Acne conglobata, 234
Acne em comedão fechado (cabeça branca), 226
Acne escoriada, 250, 251f
Acne esteroide, 84f, 248, 249f
Acne fulminante, 230
Acne Gram-negativa, 248
Acne infantil, 249
Acne inflamatória moderada a severa, 228, 229f, 233f
Acne moderada, pápulas/pústulas/comedões (aparência), 227f
Acne moderada, terapia com isotretinoína (falta de resposta), 244
Acne necrótica, 946
Acne neonatal, 248, 249f, 670
Acne nodular
Acne nodular/cística localizada, 229f
Acne nodulocística, 230, 234
Acne ocupacional, 249
Acne papular, 227f, 228f
Acne pustular, 227f, 228f
Acne queloidal, 355
Acne queiloidal, formação de pápula queloidal, 355f
Acne queloidal da nuca, informação, 944q
Acne queloidal, pescoço, 53f
Acne queloidal, tratamento, 355
Acne queloide, 53f, 944-945
Acne rosácea, 256-258

As referências de páginas seguidas por *f*, *t* ou *q* indicam figuras, tabelas ou quadros, respectivamente. Entradas precedidas por ℗ podem ser encontradas *online*.

acne, 17f
Acne, 9f, 217-247
acolchoamento, 945
acompanhamento, 821, 909
aconselhamento, 440
aconselhamento genético, 793, 986, 989
Acrocórdon (pontos na pele), 784
Acrodermatite crônica atrofica, 602
Acrodermatite crônica atrófica, 602
acúmulo, 1
Adalimumab (Humira), recomendações, 306q
Adalimumab (Humira), uso, 280, 306
Adapaleno, uso, 236
adaptação ao salto, 622f
Adenoma sebáceo da infância, aparência, 988f
Adenoma sebáceo, 988, 988f, 997f
Adesivo Trolab a base de ervas, 150
Adesivos para alergia, 137f
adjuvantes, 651-652
Adolescentes, acne (situações psicológicas), 217
Adolescentes, dermatite seborreica, 314
Adolescentes, uso de aciclovir, 478
Adultos, 314, 554, 733, 771-772
Adultos, tratamento, 767-768
Aeroalérgenos, 156, 172, 180
África, frequência de ocorrência, 908
agente causal, 632-633
Agentes antifator de necrose tumoral, 740
Agentes antifúngicos orais, 527
Agentes antifúngicos orais, regimes de doses, 540q
Agentes antifúngicos tópicos, 526
Agentes anti-inflamatórios não esteroides tópicos, uso, 175
Agentes antimalariais, 690
agentes antimalariais, impacto, 266
Agentes betabloqueadores e, impacto, 266
agentes de segunda linha, 193
agentes de terceira linha, uso, 193
Agentes descamantes, uso, 236
Agentes hipopigmentantes, 774
Agentes imunossupressores orais, 178, 740
Agentes imunossupressores orais, 740
Agentes lubrificantes, combinação, 284
Agentes microbianos, impacto, 172
Agentes orais, 959
Agentes quimioterápicos, complicações cutâneas, 580
Agentes sistêmicos, 522-523
Agentes sistêmicos, combinação, 284
Agentes terapêuticos, 235-247
Agentes terapêuticos, ação (modo), 223f
agentes tópicos, alergia, 122
Agentes tópicos, alergia, 122
agentes, impacto, 761q
agrupamento de lesões, 470f
Água, exposição crônica, 131f
Água-viva, 630-631
AIDS, manifestação cutânea, 315
AJCC Manual de Estadiamento do Câncer (2002) (American Joint Comittee on Cancer), 875
Alças, 706f
Alcatrão (pomadas), 176
Alcatrão, uso, 97
Alefacept (Amevive®), 308
Alefecept (Amevive®), 308, 308q
Alérgenos, determinação, 148
Alérgenos, doença mediada por IgE, 179
Alérgenos, teste de emplastro, 151t
alérgenos, teste de fita, 151t
alergia a adesivos, 137f
Alergia a dicromato de potássio, 137f
Alergia a fragrância cosmética, 53f, 62f
Alergia a luvas de látex, suspeita, 141f
Alergia a penicilina, história (manejo), 406
Alergia alimentar, 179q
Alergia a sapato, 142
Alergia ao látex de borracha natural (LBN), 140
Alergia ao látex, ocorrência, 140
Alergia de contato, 172
Alergia Tipo I, 140
Alergia Tipo IV, 140
alergia, 143f
alergia, 90
alergia, reação alérgica difusa, 133f
Alergias a cosméticos, 146
Alergias a fragrâncias, 146
Alergias alimentares, impacto da anafilaxia, 186
Alergias oculares a cosméticos, 136f
Aliaminas, uso, 522
Alimentos, classificação etiológica, 187
Almofadas articulares, mãos (dorso), 43f
Alopecia
androgênica, 922-924
Alopecia *areata* (AA), 29f, 63f, 932-934
Alopecia cicatricial, 683f, 938-946
Alopecia cicatricial não específica, 941q
Alopecia cicatrizante centrífuga central (síndrome da degeneração folicular), 938, 938q
Alopecia com padrão suprarrenal androgênico feminino, 923-924
Alopecia de cicatriz secundária, 938q
Alopecia de cicatrizes primárias, 938q
Alopecia de tração (alopecia cosmética), 937
Alopecia desigual/pápulas foliculares hiperqueratóticas, 940f
Alopecia estética (alopecia de tração), 937
Alopecia feminina difusa, avaliação (valores de laboratório), 924t
Alopecia frontal esclerosante (FSA), 940-942
alopecia frontal esclerosaste, inclusão, 940-942
Alopecia, placas atróficas, 688, 918t, 942f
Alopecia quente, 938q
Alopecia total, 400f, 932f
Alta dose de interferon-alfa adjuvante, impacto, 879
Alteração (psoríase), 948f
Alteração de placa, 948f
Alternativas com luvas sem látex, 140
Amálgama dental de mercúrio, 144
Amenorreia, 929t
American Joint Comittee on Cancer (AJCC), 875
Amontoamento longitudinal, gota, inclusão, 950f
Amostragem de *vilus* coriônico (CVS), 911
Amostras de pesquisa cervical, 424
Amostras endocervicais, exame, 415
Amoxicilina, uso, 239
Ampicilina, 239
ampicilina, peito, 67f
amplificação, 871
Anafilaxia induzida por exercício (AIE), 198

Anafilaxia, alergias alimentares (impacto), 186
Anágenos (crescimento), 916
Analgésicos, 490, 597
  análise de padrão, critérios diagnósticos, 884t
Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), 931
Anatomia, 1, 913-914, 947-950
Ancylostoma braziliense, 625
Androgênios, 240, 913
  anéis, característica, 604f
Anel bolhoso, extensão, 337f
  anel periférico, 783f
Anêmonas, 631
Anestesia de redução de dor, 1002
Anestesia local, 1001-1002
Angiite, 722
Angiite leucoclástica cutânea, 722q
Angioedema, 11f, 45f, 200-205, 203f
Angioedema adquirido (AEA) (síndromes de deficiência de C1 INH), 204
Angioedema alérgico, 200
Angioedema hereditário (AH), 204-205
Angioedema idiopático, 200
Angioedema induzido por agente químico, 202
Angioedema induzido por medicação, 202
Angioedema mediado por imunoglobulina E, 200
Angioedema mediado por mastócitos, 202t
Angioma cereja, 904, 904f
Angioma leptomeningeal, 902
Angioma senil, 904
Angioma, áreas homogêneas vermelhas-pretas, 881f
Angioma, lacunas vermelhas-azuis, 881f
Angiomas de aranha (*nevus araneus*), 910
  angiomatose bacilar, 615
Angiomatose bacilar, 615, 906
Angiomatose encefalotrigeminal (síndrome de Sturge-Weber), 902q
Angiona cereja/senil benigno, 904
Angioqueratomas (pontos de Fordyce), 904
Angiotropismo, 873
  ângulos, 536
  anomalias congênitas, associação, 896, 969
  anormalidades clínicas, 579
Anormalidades congênitas, hemangiomas (associação), 896
Anormalidades da ovulação, 240
Anormalidades em lipídeos plasmáticos, 246
Anormalidades vasculares, síndrome neurocutânea, 900t
Antebraços, 22-23
Antiandrogênios
  antiandrogênios, monoterapia, 931
  antiandrogênios, uso, 930
  antibióticos antifúngicos e, 539
Antibióticos macrolídeos, 239
Antibióticos, 262, 330, 358, 378, 617, 657
  antibióticos orais, 342
  antibióticos orais, uso, 258
  antibióticos sistêmicos, uso, 128
  antibióticos tópicos, 367
  antibióticos tópicos, uso, 128, 237
Antibióticos tópicos, uso, 237
Antibióticos, contraceptivos orais (integração), 241
  antibióticos, indicações, 1001
  interação, 241
  uso, 93, 97, 174
Antibióticos/prevenção do choque, 377f
Anticorpo antirribossomo P, IgG, soro, 677
Anticorpo contra DNA de fita dupla (dsDNA), IgG, soro (anti-dsDNA), 677
Anticorpos a antígenos nucleares extraíveis, soro (ANE), 677
Anticorpos antiendomisiais IgA (IgA-EmA), 645
Anticorpos anti-histona (AHAs), presença, 708
Anticorpos antinuclear/anticitoplasmático, 689
Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilo, 725-726
Anticorpos citoplasmáticos antinucleares (ANCAs), 725-726
Anticorpos do centrômero, IgG, soro, 677
  anticorpos DSG1/DSG3, 647
  anticorpos IgA antiendomisial (IgA-EmA), 645
Anticorpos imunoglobulina G (IgG) liberadores de histamina, ligação, 185
Antidepressivos tricíclicos (ADTs), 120, 490
  antifúngicos orais, 315
Antifúngicos tópicos, cobertura, 522q
Antígenos, interação, 133
Antígenos/doenças de membrana basal, 638
  anti-histamínicos, 178, 191, 326, 624
  anti-histamínicos H_1 de primeira geração (sedativos), uso, 191
  anti-histamínicos H_1 de segunda geração (baixa sedação), uso, 191
  anti-histamínicos H_1 não sedativos, uso, 191
  anti-histamínicos H_1/H_2, uso, 191
  anti-histamínicos orais, uso, 178
  anti-histamínicos tópicos, uso, 178
  anti-histamínicos tricíclicos (Doxepina®), uso, 193
  anti-histamínicos, uso, 93
  antitransglutaminase IgA (IgA ANTI-tTG), 645
Antiveneno, 597, 599
Antoanticorpos para U(1) RNP, soro (U1RNP), 677
Antralin, 283
Antralina, 283
  antralina, 286, 934
Antrax, 1022f
  Antrax, braço, 1022f
  Antrax, lesão, 1022f
Antrite/artralgias, 564
  anulação, 148
Ânus, 20f
  aparato, psoríase pustular, 952
Aparência, 4f, 95f, 96f, 98f, 107f, 124f, 132, 167, 213f, 252f, 259f, 502, 771, 870,
Aparência de articulação velha, 760
Aparência histológica, 820
Aplicação, 80, 226, 235, 746
Apresentação de manifestações cutâneas, 602q
  características, 183f
  investigações iniciais, 928q
Ar quente, aplicação, 594

Aranha marrom reclusa (*Loxosceles reclusus*), 598-599
Aranha viúva negra (*Latrodectus mactans*), 596-597
Aranhas, 596-599
Área abdominal inferior, lesões, 317f
Área anal, infecção crônica por herpes simples, 450f
Área anogenital, liquenificação, 166
Área de célula basal, 637f
  área do pescoço/perioral, 702f
  área infectada, característica, 346f
  área oval, migração, 604f
Área perioral, telangiectasia, 702f
  área V1, envolvimento, 903f
  áreas como folhas, 881f
  áreas de borda, distinção, 502f
  áreas de dobras, 99f
Áreas de flexão
  áreas de flexão, inflamação (frequência), 161f, 162
  áreas de pressão, fraturas, 113f
  áreas de raios de roda, 881f
Áreas dermatomas, 479f
  áreas hipopigmentadas, 171f
Áreas intertriginosas, psoríase, 274
  áreas lineares, problemas, 117f
  áreas mucosas, 87
  áreas ulceradas, cicatrização, 803
Áreas úmidas, candidíase, 524-531
  áreas vulva/reto, envolvimento, 328f
Aréola (mamas), 21f
Armas biológicas, classificação, 1019
Arrancar (tricograma), 916f, 917
Artefato de Monsel, 1002
  artefato mosaico, 493f
Arterite de célula gigante (temporal) (ACG), 722q, 723
Arterite de Takayasu (AT), 722q, 723
Articulações interfalangeais dorsais, ponto de dimensionamento violáceo, 695f
  articulações, inchaço, 277f
Artrite, 605
  artrite/artralgias, 564
  aspectos clínicos, 156-166, 182
  aspirina e, 129, 565, 976
  aspirina/AINEs, impacto, 187
  associação de malignidade, 844
Artrite psoriática (PsA), 276
Artrite reumatoide (AR), 276, 279
  diferenciação, 279
Atopia, termo (introdução), 154
Atrofia, 15q, 15f, 85-88
  atrofia, dano pelo sol, 745f
  aumento, medicações (impacto), 290q
Atrofia do lábio inferior, 745f
Atrofia por esteroide, 28f, 59f, 86f
Atrofia por esteroide grave, 86f
Aurícula, 366f, 367f
  aurícula, eczema, 367f
  aurícula/pele, 366f
Autoanticorpos para Jo-1, soro (Jo-1), 677
Autoanticorpos para Scl-70, soro (Scl-70), 677
Autoanticorpos para Sm, soro (Sm), 677
Autoanticorpos para SS-A/Ro, soro (SS-A), 677
Autoanticorpos para SS-B/La, soro (SS-B), 677
  autoanticorpos, 579
  autoanticorpos, 704-705
Autoantígenos, 672t
  autotratamento, 255f
  avaliação clínica/laboratorial, 696t
  avaliação de acompanhamento, 810, 828
  avaliação de estados, 396f
  avaliação de risco, 852
  avaliação inicial, 186, 225
  avaliação inicial/tratamento, 126
  avaliação laboratorial, 127, 205q, 555, 556, 565, 754f, 928
  avaliação/manejo, 187q, 189q
  avaliação pós-tratamento, 406-407
  avaliação, testes diagnósticos (consideração), 569q
Axila, 24f-25f, 533f, 785f
Azatioprina (Imuran®), 326, 652, 657, 699
  recomendações, 302q

B

Babuíno síndrome do, 20f
Bactéria, formas, 349, 356, 410
Bahamas, erupção de banhista de mar, 628-631
Bainha da raiz externa, 914f
Bainha fibrosa, 914f
Bainha radicular interna, 914f
Balanite xerótica obliterante, 329f
Banda pigmentada, 949f, 950f
  banda pigmentada, aparência, 870f
Bandagens não elásticas, uso, 129
Barba, 28f, 933f
Barba, *tinea*, 517
  barreira, manutenção, 75
  barreiras de cremes, uso, 103q
Bartonella henselae, 614
Bartonella, impacto, 906
Base da unha
  base eritematosa, 469f
  base vermelha da lesão, 813f
  base, vesículas agrupadas, 406f
BCC esclerosante, 806, 806f
BCC micronodular, 803
BCC mordeaformo, 806
BCC nodular, 803
BCC pigmentada, 806, 806f
BCC recorrente, 810-811
BCC superficial, 803f, 807
"Beijo de anjo", 902
Benoquin (monobenzona), 765f
Benzil benzoato, 588
Benzoato de benzil, 588
Betametazona dipropionato, uso, 282
Bexaroteno, uso, 841
Bigode, dermatite seborreia, 315f
Biologia, 590
  impactos, 308
Biopsia cutânea, 190, 207-210, 638, 644, 689, 708, 721, 729, 785f, 810, 872-873, 921, 950, 957, 1006-1008
Biopsia de unha, 957
Biopsia/excisão de barba, 1006-1008, 1007f
Biopsia hepática, 291q
Biopsia por punção, 1006
Biopsias de soro/pele, achados imunológicos (sigificância diagnóstica), 675t
Biopsias embebidas em parafina, uso, 424
Bioterrorismo, 1019-1021
Blefarite, 312-314, 313f
Bloqueadores de TNF-alfa, 262
Bloqueadores solares resistentes à água, 749
Bloqueio de nervos, 488
Bócio multinodular tóxico, 188
Bolha diabética, pernas, 50f
Bolha intacta, 647f
Bolha provocada pela luz, 759f

Bolha subepidermal, 656f
Bolhas, 10, 360, 635-638, 660f, 663f, 665q-670
  presença, 716f
Bolhas autoimunes, doenças, 635
Bolhas provocadas pela luz, 759f
Bombas de compressão pneumática, uso, 129
Borda
  definição, 506f
  irregularidade, 851f
Borda ativa, 492
Borda branca, desenvolvimento, 855
Borda vermelha, 506f
Boreliose de Lyme, 603f
Borrelia burgorferi (espiroqueta de carrapato), 606f
Braço superior, aspectos posterolaterais, 168
Braços, 22-23
  braços/antebraços, 22f-23f
  braços/pernas, lesões (aparência), 812f
Brás, reação de borracha Spandex, 141f
Brincos, dermatite, 143
Bronzeado, 747
Bulbo inguinal, 394f, 394t, 914f

C

C. trachomatis, uretrite não gonocócica negativa, 418
Cabeça
  cabeça/pescoço, distribuição, 827f
Cabeças brancas (acne fechada de comedões), 226
Cabelo
  cabelo facial, aumento, 757f
Cabelo lanugo, 913, 926
Cabelos terminais, 913, 916f
  cachos, 548f
Calazar, 634
Calcinose, 696f, 698, 704
Calcinose, fenômeno de Raynaud, envolvimento esofageano, esclerodactilia, telangiectasia (síndrome de CREST), 704-707, 911
Calcipotrieno (Dovonex®), uso, 282
Calcipotriol, uso, 952
Calcitrol (Vectical®), 315
Calosidades, 460, 1008f
Calvície, 922-924
Camada auricular posterior, 274f, 796f
Camada basal, células de melanoma (contraste), 843f
Camada celular granular, 637f
Camada crural, fissura longitudinal profunda, 500f
Camada de gel de silicone, 789
Camada de Henle, 914f
Camada de Huxley, 914f
Camada espinhosa, 637f
Camadas corporais, 765f
Camadas cutâneas grandes, candidíase, 532-534
Camadas, emergência, 913-914
Camadas, vitiligo, 765f
Camas de bronzeamento artificial, pseudoporfiria (relação), 758
Canal auditivo externo, otite externa, 313f, 366
  dermatite seborreica e, 313f
Canais linfáticos, dilatação, 905f
Câncer interno, doença cutânea (relação), 424, 990
Câncer, verrugas genitais (relação), 424
  cancro sifilítico, 398f
Cancro vaginal 398f
Cancroide, 14f, 56f, 383, 410-411
  cancros, 399f
Candida albicans, 523f
Candida balanitis, 531
Candidíase, 14f, 22f, 27f, 40f, 46f, 55-57, 72f, 533f
Candidíase (moniliíase), 523-536
Candidíase em rede, 535f
Candidíase oral, 529-530
Candidíase por fralda, 534
Candidíase vaginal, 525
Candidíase vaginal aguda, 527
Candidíase vulvar, eritema (presença), 527f
Candidíase vulvovaginal recorrente, 528-529
Cantaridina (Cantarone®), 430, 463-464
Capilares laterais, 947f, 954f, 971f
Capilares proximais
  capitis (quérion), 514
  capsaicina e, 490
Cápsulas nematocistos, 628f
  característica aguda/crônica, determinação, 186
  característica da escama, 495f
  características anatômicas, 582-583
  características clássicas, 940q
  características clínicas, 125, 197, 200, 209-210, 276, 561t, 564, 568-569, 633, 730-733, 755t, 792, 858, 907t, 978-979
  características clínicas/laboratoriais, 680t
  características cutâneas, 498f
  características da escama, 495f
  características da superfície, 776, 858
Características dermatoscópicas, 881, 882t
  características diagnósticas principais/secundárias, 156
  características diagnósticas, 560-562
  características diferenciais, 416t
  características estruturais, 888, 888t
  características histológicas, 803, 829, 844, 845, 850-851, 855, 858
  características laboratoriais, 561t
  características morfológicas, 845
  características principais, 155
  características secundárias, 155
  características típicas, 545-546
Carbúnculo, 356-358
Carcinoma da tireoide, 998
Carcinoma de célula basal (BCC), 801-811
  carcinoma de célula basal, contraste, 801
  carcinoma de célula basal, tensão, 804f
Carcinoma de célula escamosa (SCC), 824-828
  carcinoma de célula escamosa, 827f
  carcinoma de célula escamosa, contraste, 801, 814
  carcinoma de célula escamosa, diferenciação, 790, 825
  carcinoma de célula escamosa, transformação, 814
Carcinoma *in situ* de célula escamosa (SCCIS), 820
Carcinoma metastático, 846f
Carcinoma primário de célula escamosa, diretrizes cirúrgicas, 828t
Carcinoma sebáceo, 991f
Carcinoma verrucoso, 830-831
Carcitriol (Vectical®), uso, 282
Carga viral, 445
Caribe, erupção do nadador, 628-631

Carrapatos, 600-613
Casais monogâmicos, teste de HIV, 438
Casos de resistência, tratamento, 528-529
  casos relatados, 601f
  casos sérios/fatais, 548
Catagena (involução), 915f, 916
Catapora, erupção (progressão), 475f
Cataratas, 170
Categorias de TNM, taxas de sobrevivência, 878t
Cavidade oral, 55f
Cefalosporinas, uso, 239
Célula de Merkel, 1
Célula do nevo, contraste, 847
Células atípicas, presença, 822f
Células de Langerhans, 1, 133
Células de Lutzner, 834
Células de nevo, 847
Células de Sézary, 834, 840f
Células malignas, biopsias, 844f
Células matriz, proliferação, 915
Células pigmentares malignas, 847
Células ramificadas, tipos, 1
Células T malignas, 832
Células T patogênicas, biológico (impacto), 308
  células/clones malignos, 832
  células, proliferação, 915
Celulite dissecante, 29f
Celulite estreptocócica, 20f, 347f
Celulite não complicada, utilização de antibiótico, 345q
Celulite perianal, 348, 348f
Celulite por estreptococos, 59f
Celulite por *H. influenza*, raridade, 346
Celulite por pseudomonas, 39f, 365f
Celulite por *Pseudomonas*, 39f, 58f, 365
Celulite recorrente, prevenção, 346
Celulite, tratamento, 345-346
Centro para controle e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (CDC), 383q
Cervicite, 384, 414
Cetirizina (Zirtec®), uso, 192-193
Cetoconazol (Nizoral®), 523, 530, 540
Choque, controle, 378
Cicatrização de feridas, 1002-1005
Cicatrização progressiva, 942f
Cicatrizes, 16q, 16f, 217, 231f, 244
Cicatrizes do tipo crateras, 248f
Cicatrizes hipertróficas
  cicatrizes hipertróficas, relação, 788-789
Cicatrizes pontuais de acne, 248f
Cicatrizes profundas, ocorrência, 120f
Ciclo de crescimento capilar, 916f
Ciclo de vida, 582-583, 590
Ciclofosfamida (Cytoxan®), uso, 652, 699, 719
Ciclos anágenos, encurtamento, 922
Ciclosporina, 178, 326, 330, 719, 934
Ciclosporina (CS), 294-297
Ciclosporina A (CsA), uso, 178, 719
Cílios, 62f, 936f
Cílios, infestação, 591f
Cílios, tricotilomania, 936f
Cimento, 145f
Cimento molhado, dermatite de contato por, 143-144
Cimetidina oral, 430
Ciproterona acetato (CPA), disponibilidade (ausência), 931
Cirrose, 291
Cirurgia, 129, 248-251, 252, 262, 331, 599, 789, 791, 895, 909
  de excisão, 811
Cirurgia dermatológica, 999f, 1000f
Cirurgia micrográfica de Mohs, 811
1014-1015
Cirurgiões, sensibilidade a borracha, 140
Cisternas linfáticas subcutâneas, 905
Cisto epidermal, 796
  cisto epidermal, ocorrência, 797f
Cisto mucoso distal, 32f, 970-971
Cisto pilar, 798f
Cisto sebáceo, ocorrência, 796
Cistos, 17
  cistos/hiperpigmentação pós-inflamatória, presença, 260f
Cistos comunicantes, 234f
Cistos córneos embebidos, seção cruzada, 777f
Cistos córneos incorporados, seção cruzada, 777f
Cistos córneos, presença, 781f
Cistos epidermais, 797f
Citocinas interleucinas (IL-12/IL-23), biológicos (impacto), 308
Classificação (American College of Rheumatology, 1997 critério revisado), 678t
Classificação CDC/manejo, revisão, 446
Classificação clínica, 182, 491-492, 678-679, 857
Classificação clínica (cicatrizes/sem cicatrizes, contraste), 664
Classificação da distribuição de pigmentação, 889
Classificação de componente estrutural, 888
Classificação de Griffiths, 309
Classificação de Hamilton, 922f
Classificação de Moll e Wright, 276
Classificação dermatoscópica, 888
Classificação etiológica, 187q
Classificação histológica, 664
Classificação molecular, 638t
Classificação TNM, 876t
Clindamicina, 239
Clones/células malignas, capacidade cutânea, 832
Cloroquina, uso, 758
Clotrimazol (Micelex®), 530, 967
Clubbing, 967
CMN de tamanho médio, 851
CMN grande, 852
CMN pequeno, 851, 851f
Coagulação intravascular disseminada (CID), 896
Cobertura facial, 228f
Coceira de celeiro, 505f
Coceira do nadador (água fresca), 627
Coceira vulvar crônica, 118
Coco *Staphylococcus aureus* Gram-positivo, 335
Colágeno tipo VII, 661
Colapso/desaparecimento, 337f
Colarete, 12f, 317f
Coleção de amostras, 418
Colonização bacteriana/inflamação, 224-225
Coloração de Gram, 411, 414f, 418
Coloração de prata de Warthin-Starry, 615
Coloração de vinho do Porto (nevo *flammeus*), 898-902
Coloração marrom, 123f
Coloração marrom na base da unha, 277f
Colorações especiais, 494
Combinação alcatrão/luz, 284
Combinação alcatrão/óleo, tratamento de couro cabeludo difuso/espesso, 286

Combinação com tratamento antibacteriano tópico, 221-223t
Combinação de terapia, 235, 297, 297q
Combinação de tratamento, 471
Comedões actínicos, 62f, 745f
Comedões actínicos, periorbital, 62f
Comedões actínicos, tamanho (aumento), 745f
Comedões duplos/triplos, 261f
Comedões fechados, aparência, 226f
Comedões senis, aparência, 251, 251f, 252f
Comorbidades médicas, 266q, 267
Complexo tuberoescleroso (CTE)
Complicações neurológicas, 475, 615
Complicações, controle, 589
Componentes, espectro de absorção, 749f
Composto de hexalente crômio, sensibilizante, 144
Composto trivalente de cromo, sensibilizante, 144
Compressa úmida com hidróxido de potássio, 539f
Compressão, uso, 129, 129t
Compressas mornas, uso, 123, 139, 358, 440
Condiloma de Buschkle-Löwenstein, ocorrência, 830f
Condiloma oral, 423, 423f
Condilomata de Buschke-Löwenstein, ocorrência, 830f
Condilomata gigante de Buschke-Löwenstein, ocorrência, 830f
Condrodermatite, 5f, 30f
de orelha, 30f
nodular em hélice, 5f, 795f
Conferência de consenso na classificação de acne, 219
Contraceptivos orais
aprovados pela FDA, 241t
contraindicações relativas, 289q, 297
impacto, 240-241
uso, 242
Controle, compressas úmidas (uso), 76f
Coproporfiria (CP), 759
Cor da pele, 849f
Cor, mudança, 969
Corno cutâneo, 786, 786f
Corpúsculos de Meissner, recepção ao toque/pressão, 1
Corpúsculos de Vater-Pacini, recepção ao toque/pressão, 1
Corrimento não sexualmente adquirido, 524
Corrimento sexualmente adquirido, 524
Corrimento uretral, 390f, 390t
Corrimento vaginal, 524-525
Córtex (cabelo), 913-914, 914f
Corticosteroide intralesional, 247, 690
Corticosteroides, 243, 326, 651, 699, 733, 894
Corticosteroides orais, 690
uso, 93, 193
Corticosteroides sistêmicos, 152, 934, 976
Corticosteroides tópicos, 77-90, 689-690
controle (manutenção), 175
efetividade, 841
uso, 97
Cosmética, 251
Cosméticos, 225, 768, 902
Cotovelos, 31f
Couro cabeludo, 63f-64f, 270, 285-286, 827f,
cicatrizes da alopecia, 683f
eritema/escama, 160f
escala de emplastros, 313f
lesão, 794f
massa cística, 798f
tinea do, 509-510
Couro cabeludo parietal, pseudopelado, 941f
Cova, 18, 587, 587f
Coxa (superfície interna/sulco inguinal), 65
Coxas, 65f
Craurose da vulva, 328f
Creatinina, função renal (relação), 294
Creme com 5-fluorouracil, aplicação, 426-427
Creme de doxepina, uso, 97
Creme de imiquimod a 5% (Aldara®), 811
Creme de pimecrolimus 1% (Elidel®), 97, 175, 326
Creme Tri-Luma®, 774
Cremes, 78-79, 97, 103q, 132, 138
Cremes de barreiras, uso, 103, 138
Cremes de cortisona, aplicação, 88
Cremes/loção de lotrisona, 79
Cremes emolientes/loções, 75
Cremes/loções lubrificantes, efetividade, 75
Crianças, 424, 554, 586, 771
tratamento, 767
Crioanestesia e corte/curetagem (C&C), 1012
Criocirurgia, 430, 455f, 463-464, 466, 774, 971, 1012-1013
e crioterapia, 457, 457f
Criospray, 1012
Crioterapia, 789, 816
com nitrogênio líquido, 909
Ciproterona, 243
Critério ABCDEF, 973
Critério CASPAR, 278t
Critério clínico, 832
Critério de classificação, 279
Critério de estagiamento AJCC, 875
Critério diagnóstico revisado, 987q
Critérios de biologia molecular, 835
Critérios de classificação do American College of Rheumatology, 723q
Critérios de diagnóstico, 368q
Critérios dermatoscópicos específicos para melanoma, 886t
Critérios histopatológicos, 834
Critérios imunopatológicos, 835-839
Cromatos, 144
Crosta de herpes, STD, 388f
Crostas, 13q, 13f
centrais, ocorrência, 804f
Crotamiton (loção Eurax®), 588
Cuidado com ferida local, 893
Cuidado da ferida pós-operatória, 1005
Cuidado domiciliar, 1005
Cultura, 343, 411, 418, 437, 477, 494
biopsia e, 606
coloração de Gram, 358
viral, 405
Curativos, 1004-1005
Curetagem, 430, 466, 811f, 1010f
Curetagem pré-operatória, 811
Cutícula, 914f, 963
externa (capilar), 913-914f
ilustração, 947f

D

Dactalismo, 276, 277f
  bolhoso distal (DBD), 359
Dano por radiação ultravioleta (UV), proteção, 747q
Dapsona, 645, 690
  uso, 193, 599, 645, 659, 690
Dedo do pé em salsicha, ilustração, 277f
Dedos, 35f, 535f, 955f
  inflamados, vesículas (aparência), 102f
  localização, 35f
  pontas, 535f
DEET, 624
Defeito genético, 928
Defeitos em enzima/herança, 755t
Defeitos no esmalte dentário tipo celíaco, 644
Deficiência de C1 INH, 204, 206t
Deficiência do inibidor de C1, 204q, 206t
Deformidade por hábito de tic, 965
Degeneração maligna, 829
Degranulação sistêmica de mastócito, desencadeantes, 216q
Densidade tumoral, 873
Dentes de Hutchinson, 403f
Depressão, isotretinoína (impacto), 246
Dermatite alérgica a sapato, 142f
Dermatite alérgica das mãos, causas, 104t
Dermatite alérgica de contato, 23f, 104, 133-146
Dermatite a metal, 143-144
Dermatite ao cobre, prevenção, 144
Dermatite ao cromo, prevenção, 144
Dermatite atópica, 25f, 31f, 36f, 50-53, 62f, 66f, 74f, 175-176,
Dermatite atópica de mão, 103
Dermatite atópica generalizada severa, 161f, 165f, 177f
Dermatite atópica impetiginizante, perioral, 61f
Dermatite atópica infantil generalizada, 160f
Dermatite berloque, 763f
Dermatite da mão, 99f, 101t, 166
Dermatite de contato, 130t, 134t, 819f, 1004
Dermatite de contato à neomicina, 48f
Dermatite de contato mucoso, 134t
Dermatite de estase, 122-129
Dermatite dispersa generalizada, 134t
Dermatite eczematosa, 130
Dermatite em lagarta, 594-595
Dermatite factícial, 32f
Dermatite generalizada, 165f
Dermatite herpetiforme, 28f, 31f, 642-646, 643f
Dermatite irritante de contato, 101-103, 130t, 131-132, 140
Dermatite irritante precoce de mão, 102f
Dermatite perioral, 60f, 82-83, 84f, 253-254
Dermatite periorbital, 62f
Dermatite por estase, 49f
Dermatite por mariposa, 595f
Dermatite psoriasiforme, alopecia (inclusão), 695f
Dermatite *Rhus*, 138-139
Dermatite rus (envenenamento por hera), 48f
Dermatite seborreia, 24f, 30f, 32f, 33f, 62f, 64f, 312-315
Dermatite, prevenção, 144
Dermatofibroma, 787, 871f
Dermatologia, *lasers* (tipos), 1017t
Dermatoma torácico, envolvimento, 482f
Dermatomiosite (DM), 29f, 41f, 62f, 63f, 692-699, 706
Dermatomiosite amiopática, 693
Dermatomiosite da criança, 695-696
Dermatomiosite da infância, 695-696
Dermatomiosite induzida por fármaco, 696
Dermatophilus congolensis, 498
Dermatoscopia, 787f, 852, 871, 880-890
Dermatoscópio, exemplo, 880f
Dermatose bolhosa benigna crônica da infância, 660
Dermatose bolhosa IgA linear (LABD), 642-646
Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), 734-736
Dermatose papulosa *nigra*, 786, 786f
Dermatose pustular erosiva, 946, 946f
Dermatoses autoinflingidas, 115-120
Dermatoses autoperpetuadas, 114t
Dermatoses neutrofílicas, 734-740
Derme, 1, 803f
Dermografismo, 11f, 194-196
Dermopatia diabética, 775
Desbridamento de ferida, 76, 128
Desbridamento mecânico, 128
Desbridamento químico, 128
Descamação com ácido tricloroacético, 430, 466
Descamação não inflamatória, 105f
Descamação palmar focal recorrente, 105
Descamação química, 1015
Descolamento cirúrgico, 128
Descoloração eliotrópica (violácea), 693f
Desenho diagramático, 947f
Desenvolvimento de eventos embrionários, 915f
Desidratantes, uso, 236
Deslipoproteinemia, 980-982
Desloratadina (Clarinex®), uso, 193
Desmogleína, 647
Desordem neurocutânea congênita, 902
Desordens adquiridas, 953-966
Desordens bolhosas
Desordens cutâneas, 742q
  das unhas, associação, 951-952
  percentagem, 446t
Desordens não vasculíticas, frequência ANCA/tipo, 725t
Desordens tipo escleroderma, 700q
Desordens vasculíticas, frequência/tipo ANCA, 725t
Despigmentação, 768-769
Dessensibilização, fototerapia (uso), 752
Destruição de linfócito T $CD4^+$, 444
Desvio peniano, anel esclerótico, 329f
Detergentes com carbônico líquido (DCL), 280
Determinação, 186
Determinação de célula T $CD4^+$, 445
Diabetes melito, associação, 976
Diabetes melito, manifestações cutâneas, 974-977
Diabeticorum bolhosa, 646f
Diagnoscopia ampliada com óleo de imersão, 880
Diagnósticos regionais diferenciais, 19-74q
Diálise, 758
Diâmetro assimétrico da borda colorida (ABCD), 861
Diascopia ampliada com óleo de imersão, 880
Diátese atópica, 103f, 156
Dieta elementar, impacto, 646

Dieta livre de glúten (GFD), 646
Dieta para se evitar bálsamo do Peru, 146
Dietas de exclusão, 180
diferenças, 858
Difusão assintomática, 436
difusividade, 125f
Dígitos em salsicha, 276
Dígitos, psoríase pustular, 273, 273f
Diidroxiacetona (DHA), 768
Dilatação pós-esteroide tópico, face, 34f
Dimensão da placa, 843f
Dimensionamento, 158f
dimensionamento das manchas violáceas, 694
dimensionamento de máculas, coalescência, 538f
dimensionamento de pápulas, 538f
Dipiridamol, 976
Dipropionato de betametasona, 282
Diretrizes de controle de feridas, 1004q
diretrizes de controle, 258
diretrizes de diagnóstico, 256q
diretrizes de manejo, 258
diretrizes laboratoriais, 279
Disidrose, 9f, 41f, 44f, 45f
Dislipidemia genética, 980t
Dislipidemia primária, 980t
Dissecção brusca, 463-464, 1011f
Dissecção eletiva de linfonodo, 874, 1009
Distribuição
dermatomal unilateral, 912
do diagnóstico, 134t
geográfica, 600-601
mundo velho/mundo novo, 632f
randômica, 937f
SCC, 827f
unilateral-única de dermatona, 482f
Distrofia da unha média, 966
distrofias, avulsão não cirúrgica, 961
Disuria, 418f
Divisão de placa distal (unhas quebradiças), 965
DLE hipertrófico, 682
DM induzida por fármaco, 696
Dobra auricular posterior, 796f
Dobra nasolabial, dermatite seborreica, 315f
Dobras cutâneas, vermelhidão/erosão, 536f
Doença articular, 416, 605
Doença ativa, 607
Doença autoimune bolhosa, 635
Doença autoimune da tireoide, 188
Doença autossômica dominante, 911
Doença avançada, 842
abordagem, 740
Doença beta ampla, 980-981
Doença cardíaca, 605
Doença cutânea
doença cutânea (ferida oriental), 633-634
doença cutânea difusa, 633
doenças cutâneas, tipos, 214
Doença cutânea induzida pela luz, 750
Doença cutânea, impacto, 216
Doença cutânea, manejo, 707
Doença cutânea, tratamento, 698
Doença da arranhadura do gato, 614-615
Doença da mão-pé-boca, 27f, 55f, 547-548
Doença de Bowen, 821, 823
Doença de Cowden (síndrome do hamartoma múltiplo), 27f, 996
Doença de Darier, 66f, 949f
Doença de Fabry-Anderson, 900t
Doença de Grave, 188
Doença de Grover, 46f, 65f, 68f, 334
Doença de Hailey-Hailey, 72f
Doença de Kawasaki (DK), 560-565, 722q
Doença de Lyme, 71f, 600-607
Doença de Mucha-Habermann, 332
Doença de Osler-Weber-Rendu, 911
Doença de Paget, 7f, 21f
Doença de Paget, aréola, 21f
Doença de Paget da mama, 843
Doença de Paget extramamária, 844
Doença de Schamberg, 55f, 740
Doença de Von Hippel-Lindau, 900t
Doença de von Recklinghausen, 774-775
Doença do soro, 210, 574
Doença do tecido conectivo, comparação, 694f
Doença em estágio final, 944f-945f
doença em estágio final, atrofia (inclusão), 975f
Doença hepática, 760
Doença inflamatória cutânea, 91
doença inflamatória cutânea/de articulação imunomediada, 264-265
Doença inflamatória intestinal, 721
Doença inflamatória pélvica (DIP), 385, 414-415
Doença interna, 966-968
doença interna, classificação etiológica, 187
Doença intestinal, 737
Doença mediada por toxina de superantígeno, 566
Doença meningocócica
multisistema, 725
neurológica, 605
ocular, 658
oral, 658
precoce disseminada, 605
precoce localizada, 604-605, 832
precoce tardia, 602
Doença sintomática de Lyme, apresentação de manifestações, 602q
Doença sistêmica, 693, 698, 727
Doença tardia, 605
Doença tipo penfigoide, 661-662
Doenças autoimunes, 671
Doenças bolhosas autoimunes, diagnóstico, 639t
Doenças bolhosas subepidermais, classificação molecular, 637f, 638t
Doenças cutâneas, classificação etiológica, 187
Doenças cutâneas relacionadas com arsênico, 824
Doenças de bolhas grandes, 636f
Doenças dermatológicas, associação, 446
Doenças do tecido conectivo, 672-677
Doenças, espectro da necrólise epidermal tóxica, 714-719
Doenças espondiloartrites, 276
Doenças estreptocócicas/estafilocócicas mediadas por toxina, 566q
Doenças, grupo penfigoide, 655-660
Doenças mistas do tecido conectivo, 706
Doenças secas, 75
Doenças sistêmicas, 734
Doenças transmitidas pelo carrapato, 601t
Doenças úmidas, 75
Doenças, uso de compressas úmidas, 76q
Dor abdominal inferior, 392f
Dor, 481, 485, 895
associação, 481
característica, 489
queimadura, ocorrência, 760f
Dorso, 26f-27f, 52-53, 457f, 584f

Dorso superior, 744f, 858f
envolvimento, 120f
Dosagem
administração, 175
de fármacos antifúngicos orais, 519t
duração, 237
intermitente, 80
neoral, 297q
Doxiciclina, 238
profilática, 607
DTM, relação, 494
Ductos de Bartolin, feminino, 414
Duplo enluvamento, utilidade, 140
Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (AAPED), 664

E

EBA clássico, 661
EBA tipo penfigoide bolhoso, 661, 661f
Ecovírus, 558
Ectima gangrenoso, 370
Ectoparasitas sugadores de sangue, 600
Eczema, 23f, 575
eczema, criação, 159f
eczema, crosta úmida, 123f
eczema, fissura (inclusão), 72f
Eczema agudo, 10f, 91
Eczema asteatoico (eczema craquelé), 50f, 110
Eczema atópico, crescimento, 160
Eczema craquelé, 110
Eczema crônico, 91
Eczema da mão, 100-109
Eczema da ponta do dedo, 107
Eczema generalizado, 27f, 69f, 97
Eczema herpético, 156, 52f, 62f, 473f
Eczema hiperqueratótico, 105, 105f
Eczema hipértico, 33f
Eczema impetiginizante, 30f, 36f, 89f
Eczema liquenificado, 56f
Eczema liquenoide, pênis, 56f
Eczema numular, 28f, 31f, 50f, 104, 111
Eczema recalcitrante de início adulto/malignidade, 97
Eczema subagudo, 25f, 50f, 57f, 91
Eczema vesicular agudo, 96f
Edema facial sólido, 251
Edema escrotal agudo, 733
efeito em tumor cutâneo, 285
efeitos adversos, 175, 237-238, 241, 245-246, 285, 287, 292, 296, 528, 746q, 923
efeitos psicossociais, 217
Efélides (sardas), 771, 882t
efetividade de protetor solar, 860-861
Eflornitina creme, uso, 93
Eflúvio
telógeno crônico (ETC), 921
ELA-Max, 1002
Elastose solar, 743, 744f
Eletrocirurgia, 262, 425
Eletrocoagulação, 1009
Eletrodissecção e curetagem (ED&C), 809-811, 1009
Eletrofulguração, ilustração, 1009f
Elevação
da perna, 128
exofítica característica, 461f
EM recorrente, herpes (associação), 712
EMLA, 1002
Emplastro de couro, 988, 988f
Emplastro de lidocaína tópica (Lidoderm®), 490
impacto, 836f
"En coup de sabre", 709, 709f
Encefalite, 486
Ensaio de anticorpo imunofluorescente, 409
Enteropatia sensível ao glúten, 644
Enterovírus, 558
Envelhecimento
contraste, 743
dano do sol (contraste), 743
normal, 743
Envolvimento cardíaco/órgãos, vasos, 564-565
Envolvimento de onicomicose, áreas, 960
Envolvimento difuso, 169f
Envolvimento ocular, 658f, 902
Enxerto, 129
enxerto/transplante, 768
Enxofre, uso, 589
Enzima hepática aciltransferase, impacto, 692
Eosinofilia sanguínea, 156
Eosinófilos, impacto AD, 156
Epiderme, 1, 638
característica, 327f
células atípicas (presença), 822f
corpos (extensão), 803f
de espessura total, 718f
desnuda, 719f
Epidermólise bolhosa, 664
Epidermólise bolhosa adquirida (EBA), 656, 661-662
Epidermólise bolhosa distrófica, 664, 664f
Epidermólise bolhosa juncional, 664
Epidermólise bolhosa simples, 664, 664f
Epididimite, 383-385
Epiloia, 987
Epinefrina, 1001-1002
necessidade, 193
Epistaxe, telangiectasia hemorrágica hereditária, 911f
Epitélio da matriz da unha, síntese de placa da unha, 950
Epitelioma cuniculato, 830f
Epitelioma de célula basal, 4f
Equinoderma, 631
erisipela, 33f
Erisipelas, 33f, 342-346, 347
erisipelas/celulite facial, 347
Erisipeloide, 42f, 359
Eritema
ab igne, 44f, 775
acral induzido por quimioterapia, 579
anel periférico, 783f
aparência, 359f
cicatriz, 506f
com padrão em rede, 554
craquelé (escala densa), 12f
crosta, 158f
difuso, 147f
elevatum diutinum (EED), 737
escama, 96f, 157f, 506f
facial (bochecha batida), 553
generalizado, ocorrência, 269f
induzido por esteroide, 85f
infeccioso, 25f
início, 718f
migrans, 600-607
multiforme (EM), 37f, 43f, 45f, 51f, 710-714
multiforme, lesões-alvo, 713f
multiforme, relação, 578
nodoso, 720-721
perianal, 348f
peri-inguinal, 694
persistente difuso, proeminência, 744f
persistente, impacto, 118f, 256f

presença, 346f, 527f
tóxico do neonato, 670
Eritrasma, 3f, 31f, 65f
Eritroderma , 97
esfoliativo, 578, 578f
generalizado, escama, 840f
psoriático, 269f
Eritromicina, redução, 8
Eritroplasia de Queyrat, 823
eritroplasia de Queyrat, doença de Bowen (comparação), 823
Erosão blastomicética interdigital (cândida), 35f
Erosão interdigital por blastomicete (*Candida*), dedos, 35f
Erosão, dedos, 35f
Erosão, presença, 530f
Erosões com crosta, 649f
Erosões focais, produção, 121f
Erosões tipo aftas, 548f
Erosões, 14q, 14f, 665q-670
ocorrência, 658f
Erro de diagnóstico, 428f
Erupção a fármaco, 571f,
Erupção a fármaco induzida pela luz, 67f
Erupção a fármacos tipo lúpus eritematoso, 578-579
Erupção do nadador, 628-631, 629f
Erupção eliotrópio, 693
Erupção escarlatiniforme, 361f
Erupção fixa a fármaco, 57f
Erupção fototóxica a fármacos, 3f, 580f
Erupção generalizada, 160
Erupção heliotrope, 693
Erupção macular, 554f
Erupção maculopapular
desenvolvimento/persistência, 371f
eritematosa simétrica, 558f
fármaco e, 571f
modelada, exposição direta ao sol (impacto), 762f
não hemorrágica, 371f
padronizada, exposição direta ao sol (impacto), 762f
Erupção papular, 451f
Erupção petequial, 611f
Erupção PML hereditária (prurigo actínico), 750
Erupção polimorfa à luz (EPL), 26f, 207, 750-752
Erupção polimórfica branda, 23f
Erupção polimórfica clara, 41f
Erupção por droga, 67f
Erupção pustolosa exantematosa generalizada aguda a fármaco, 67f
Erupção pustular crônica, 84f, 942
Erupção rasteira (larva *migrans* cutânea), 625
Erupção vesicular aguda, 109f
Erupção vesicular tipo disidrótica, 109
Erupções a fármacos, 570-580
Erupções acneiformes (pustular), 575
Erupções bolhosas a fármacos, 578
Erupções cutâneas, 720
Erupções eczematosas, 115
Erupções fixas a fármacos, 576
Erupções genitais recorrentes, diagnóstico, 438
Erupções linfomatoides a fármacos, 580
Erupções liquenoides a fármacos, 322
Erupções petequiais agudas, diagnóstico diferencial, 378
Erupções totalmente evoluídas, 550f
Escala da lesão, inclusão, 812f
Escala de aderência, criação, 682f
Escala de amostragem, 492-493
Escala de colarete, 317f
Escamas
desenvolvimento, 268f
presença, 12f, 12q, 95f, 99f
presença/ausência, 506f
psoriática, desenvolvimento, 268f
trechos, 105f
vermelhas no couro cabeludo, 694
Escaras/comedões lineares, presença, 261f
Escleroderma, 700-709, 911
difuso, 700-704
induzido quimicamente, 700-704
Esclerodermia juvenil localizada, classificação, 707q
Esclerodermia linear, 709
Esclerodermia localizada, 707-709
Esclerose sistêmica progressiva, envolvimento de órgão, 701t
Escoriação, 17, 17f, 20f, 250f, 963
Escoriações anais, 20f, 115f
Escoriações crônicas, 98f
Escoriações neuróticas, 14f, 26f, 29f, 52f, 63f, 120
Escritório de microscopia capilar, 706
Escroto, 56-59, 797f
Espalhamento , 465
modo, 827, 845
superficial, 858f
Espécies de larvas, 622
Espectro clínico, 820
Espectro da doença, 714-719
Espectro, representação, 857
Espessamento de Breslow, medida, 890
Espessamento, 117f, 507f, 840f, 875
do tumor, 873
síndrome de Sézary e, 840f
Espironolactona, 242-243
impacto, 242
Espondiloartropatias, PsA (diferenciação), 279
Espuma
de almofadas de ar do Dr. Scholl®, uso, 142
de propionato de clobetasol (Olux®), 283
valerato de betametazona (Luxiq®), uso, 283
Espúndia (leishmaníase mucocutânea), 634
Estabilizantes, 748t
Estado imune, avaliação, 445
Estado primário, 411
Estadiamento metastático/prognóstico, 874-879
Estágio de fragmento, 836
Estágio de placa, 836-839
Estágio do tumor, 839
Estágio final, 943f
Estágio inguinal, 408-409
Estágio inicial, 122f
Estágio primário, 411
Estágios de desenvolvimento, 864f
Esteira telangiectática, 911
Ésteres de ácido fumárico, recomendações, 303q
Esteroide tópico, 651
Esteroide tópico grupo I, 80
Esteroide tópico grupo II, 86f
Esteroide tópico grupo IV, aplicação, uso (impacto), 508f, 85f
Esteroide tópico grupo IV, uso continuado, 85f
Esteroides intralesionais, 15f, 283, 326, 894
Esteroides orais, 488, 751-752
Esteroides sistêmicos, 176, 326, 719, 768
impacto, 266

Esteroides tópicos, 15f, 123, 282-283, 315, 326, 330, 657, 740, 751-752, 818, 934
impacto, 599
intralesionais, 976
megapotentes (grupo I), 78
relação, 152
segurança, 174
uso, 90, 98, 139, 174
teste de fita (relação), 152
Estímulo físico, classificação etiológica, 187
Estoques de compressão elástica graduada, uso, 129
Estratégia de dosagem, 292
Estratégia de progressão aumentada, prevenção, 175
Estrela do mar, 631
Estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, 335
Estresse emocional, impacto, 172
Estria, 65f, 88f,
de Wickham, 320f, 321f
ramificadas, 880f
Estrias, coxas, 65f
Estrias (de esteroides tópicos fortes), 31f
Estrutura, 913-914
alteração, 950
tipo impressão digital, 881f
Estudo de CASPAR, 279
Estudo pré-natal, manejo, 403
Estudos de função, 127
Estudos de imagem, 368
Estudos de imunofluorescência, 645
Estudos de microscopia eletrônica, 637f
Estudos de sangue/urina, 216
Estudos diagnósticos, 989
Estudos eletromiográficos, 697
Estudos histológicos, 654
estudos histopatológicos, 437-438
Estudos imunofluorescentes, 729
Estudos laboratoriais, 245, 689, 729, 734-737, 759
Etanercept (Enbrel®), 280, 306-307
Eventos mucocutâneos/musculoesqueléticos, frequência, 246t
Evidência presumível, 984
exame (teste de pinça), 917
Exame à lâmpada de Wood, 494, 766
Exame atento, 400f
Exame da lâmpada de Wood, 766
Exame físico, 189, 729, 917, 927
Exame patológico, 211
Exames
de acompanhamento, 879
manuais/dermatoscópio (uso), 847
Exantema por enterovírus, 69f
Exantema viral, padrão urticarial papular, 558-559f
Exantemas de *Coxsackievirus*, 558
Exantemas maculopapulares, 570
Exantemas virais, 70f, 559f
Excesso de metabólitos da porfirina, 756
Excesso de tecido de granulação, 1005
Excisão
pós-biopsia, 874
recorrência, 850
com tesoura, 1008
Excrescências, 785f
Expansão clonal, 133
Experiência da Clínica Mayo, 642-644
Exposição à borracha, sintomas, 140
Exposição à radiação ultravioleta (UV), 860
Exposição ao parvovírus B19, fatos/recomendações, 555q
Exposição ao sol, 687f, 860
crônica, 744
Exposição ocupacional, 136t
Exposição tópica, 761-762f
Exposições UV de baixo nível, efetividade, 132
Extração, 1013-1014
capilar, 937f
Extremidades, 346-347, 788f
inferiores, 818, 907f
inferiores, lesões, 907f
superiores, queratose actínica, 818
extremidades superiores/inferiores, 818

F

Face, 32-34f, 163f, 168f, 502-516, 503f, 771f, 818, 898f
envolvimento, 360f
e placas eczematosas (confluentes), 159f
Facilidade de cuidado estendido, manejo de sarna epidêmica, 589q
Facilidades de cuidados de longo prazo, piolhos, 589
Faixa pigmentada de camada da unha, aparência, 870f
Faixas, 42f, 45f, 271f, 598f, 626f
pigmentadas, 949f, 950f
Falência renal crônica, 758
Famciclovir (Famvir®), 488
Faringite estreptocócica, lesões (ocorrência), 268f
Faringite gonocócica, 415
Fármaco
classificação etiológica, 187
impacto, 714q, 758
interações, 961
uso, 439-440, 761
Fármacos antimalariais, 752
Fármacos antivirais, 487
Fármacos biológicos, 179, 952
Fármacos fixos, tórax, 68f
Fármacos imunossupressores
eficácia, 264-265
terapia adjuvante com, 657
Fármacos orais, uso, 516t
Fármacos sistêmicos, 297
Fáscia, infecções necrosantes (tratamento), 350t
Fasciite necrosante, 348-349
fase adulta, 166
fase aguda, 560
fase convalescente, 560
fase de elicitação, 133
fase de reativação/refratária, 576
fase de sensibilização, 133
fase de via, máculas (presença), 836f
fase eczematosa, máculas (presença), 836f
fase eruptiva, 474-475, 481, 546-548, 552-554, 556
fase esfoliativa, 361f
fase infantil, 158-160, 162-164
fase prodromal, 552
fase prodromal/eruptiva, 549
fase recorrente, 554
fases clínicas, 560
Fator básico de crescimento de fibroblasto (bFGF), 895
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), liberação, 1003
Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), 262, 306-307
Fator de proteção solar (FPS), 749, 747t
Fatores de prognóstico de onicomicose, 960q

Fatores de suscetibilidade estabelecidos/suspeitos, prevalência, 756t
Fatores sistêmicos, 1004
Febre, 560
Febre das Montanhas Rochosas (FMR), 44f, 610-612
Febre escarlate (escarlatina), 549
Febre maculosa das Montanhas Rochosas, 42f
Fendas subepidermais, microabscessos de neutrófilos/eosinófilos, 644f
Fenômeno de Koebner, 265f
Fenômeno de prozona, 405
Fenômeno de Raynaud, 688, 703
Ferida oriental, 633-634
Ferida, sutura, 617
Feridas abertas de espessura parcial, 1005
Feridas abertas de espessura total, 1005
Feridas cutâneas, tipos, 1002-1003
Feridas de espessura parcial, 1003
Feridas de espessura total, 1002
Feridas suturadas, 1005
Ferroada, 630, 630f
Fexofendina (Allegra®), uso, 191-192
Fibras colágenas, arranjo, 1
Fibrofoliculoma (síndrome de Birt-Hogg-Dubé), face, 33f
Fibrofoliculomas, 998
Fibromas peri-inguinais, 988, 989f
Fibrose hepática, 291
ulceração, 975f
Filtros de vidro, 749
Finasterida, 923
contraste, 923
uso, 931
Fisiologia, 915-916, 947-950
Fisiopatologia, 101, 124, 185, 362-363, 371-373, 647, 803, 814
Fissuras, 15q, 15f, 32f, 881f
fissuras subepidermais, microabscessos com neutrófilo/eosinófilo, 644f
Fita adesiva cirúrgica hipoalergênica, 466, 588
Fita de lidocaína tópica (Lidoderm®), 490
Fita/vestimentas oclusivas, 285
Fitas adesivas, 588
Fitas escamosas, 538f
Fitofotodermatite, 761, 762f
Flebotomia, uso, 758
Flebotomídeos, transmissão da doença, 632f
Flórida, erupção de banhista de mar, 628-631
Fluconazol (Diflucan®), 523, 530, 959
Fluocinonida esteroide tópico grupo II, uso, 85f
Fluorouracil, impacto, 819f
Flutamida, uso, 931
Fogo selvagem, 650
Folhas de gel de silicone, 789
Foliculite decalvante, 29f, 63f, 942
Foliculite dissecante, 63f, 943
Foliculite em estágio inflamatório, 945f
Foliculite estafilocócica, 54f, 61f, 351, 351f
Foliculite estafilocócica, nariz, 54f
Foliculite Gram-negativa, perioral, 60f
Foliculite MRSA, face, 36f
Foliculite por *Pityrosporum*, 540
Foliculite pitirospórica, 34f
Foliculite por *Pseudomonas*, 29f, 70f, 9f, 363-365
Foliculite, 9f, 351-355
combinação, 353f
profunda, 355f
Folículo capilar, 914
Folículos, infecção úmida, 517f
Folículos infectados, agregados, 357
Fonte de coceira, 782
Fontes alternativas de alérgenos de contato, 153
Formação de cicatriz, 1005
Formação de lesão, período, 813f
Formação de placa, pápulas confluentes (impacto), 162f
Formação de tecido de granulação, simulação, 963f
Formalina, uso, 463
Formigas, 626-627
Formigas de fogo, 626-627
Formulações de antibióticos, 236
Fotoalergia, 764
Fotobiologia, 741-742
Fotodermatoses, sintomas, 742q
Fotoepilação, (redução capilar assistida por fonte de luz), 930, 930t
Fotoferese extracorpórea, 842
Fotoidade, 743-744
Foto-onicólise, 963
Fotoquimioterapia, 284-285, 768
Fotossensibilidade, 580
Fototerapia, uso, 178-179, 752
Fototermólise, 1016
Fototoxicidade,
efeitos colaterais, 285
induzida por doxiciclina, 763f
Fragmento de Herald, 316f
Fraldas molhadas, exposição materna, 131f
Fricção/arranhão, 161f
Fulguração, 1009
Função hepática, 296
Função renal, creatinina (relação), 294
Fungo zoofótico, 504f
Furúnculos (tumores), 356-358
Furunculose (tumores), manifestações da doença, 357t
Furunculose recorrente, 358, 358q
Fusão de verrugas, 459f

G

GA disseminado, ocorrência/aparência, 976
GA perfurante generalizado, caracterização, 977
GA subcutânea, ocorrência, 977
Gabapentina, 490
Gamaglobulina, uso, 478
Gatos, *tinea*, 503f
Gaze vermelha escarlate, uso, 1005
Géis, 79
Gel de alitretinoína (Panretin®), tratamento, 908
Gel de *aloe vera*, terapia do líquen plano de membrana mucosa, 326
Gel de esteroide do grupo II, alergia aguda de contato, 90f
Gengiva, eritema multiforme, 713f
Genitália
condilomata gigante de Buschke-Löwenstein (ocorrência), 830f
Glândulas sebáceas, 224
desvio, lesão, 823f
ocorrência, 797f
Glaucoma, 90
Glicocorticosteroides tópicos, uso, 146
Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), 645
Glóbulos agragados, 880f
Glucocorticoides, eficácia (contraste), 175
Gonococcemia, 9f
Gonorreia, 35f, 413
retal, 415
Gota, PsA (diferenciação), 279-280

Granuloma anular (GA), 5f, 37f, 43f, 47f, 68f, 976f-977
Granuloma de *Majocchi*, 504
Granuloma inguinal (donovanose), 383, 412
Granuloma na picada do carrapato, 613f
Granuloma piogênico (hemangioma capilar lobular), 906, 906f
Granulomatose de Wegener (GW), 722q, 723
Gravidez, 528, 547
  herpes simples genital e, 402
Griseofulvina, uso, 522
Grupo norte-americano de dermatite de contato (NACDG), resultados de testes, 153
Grupo penfigoide, 655-660

H

HAIRCLUB, 924
Halo branco, definição, 855f
Halo claro/vermelho, 182
Hamartomas benignos de folículo capilar, 998
Hamartomas pigmentados da íris, 985f
Hanseníase, 58f
Hemangioma capilar lobular (granuloma piogênico), 906
Hemangioma cavernoso, coleção de vasos dilatados, 896f
Hemangioma em morango, 892-893
Hemangioma facial difuso, 894t
Hemangioma laríngeal, 894t
Hemangioma lombossacral, 894t
Hemangioma pélvico, 894t
Hemangioma perineal, 894t
Hemangioma periorbital, 891t, 895q
Hemangioma pré-auricular, 894t
Hemangioma subglótico, 894t
Hemangioma superficial, 892-895
Hemangiomas, 8f, 871f,
  distribuição, 894f
  na infância, 892-896
  profundos, 896
Hematoma subunguinal, 964
Hemocromatose hereditária, 750, 758
Hemorragias por estilhaços, 949f
Hemossiderina, acúmulo, 1
Hemostase, 1002
Hepatite C, PCT (relação), 756
Hepatotoxicidade, fatores de risco, 290q
Herpes
  anal primário, 434f
  genital oral, tratamento, 440t
  genital recorrente, 383, 434f
  gestacional (penfigoide gestacional), 660
  glandiatorum, 471, 471f
  ocular, 471
  primário, tipo 1, 55f
  primário, tipo 2, 57f
  recorrente, 472f
  sem zóster, 487
  simples, 9f-10f, 20f, 467-473, 487, 955f
  simples 1 (HSV-1) oral herpes simples labial, tratamento, 468t
  simples cutâneo, 471-473
  simples erosivo, 452f
  simples genital, 431-443
  simples labial oral, 469-471
  simples primário, 27f, 433f
  simples primário, tipo 1, 34f, 51f, 61f
  herpes simples primário, tipo 2, 73f
  herpes simples recorrente, tipo 1, 54f
Herpesvírus 8 humano, 907
Herpes-zóster, 26f, 29f, 32f-34f, 41f, 53f, 57f, 69f, 72f, 479-490
  disseminado, 488
  oftálmico, complicações oculares, 484t
  relação, 483
Hidradenite supurativa, 22f, 24f, 29f, 46f, 65f, 260-262
Hidratantes, uso, 132
Hidrato de calcipotrieno, 282
Hidroa vaciniforme, 753f
Hidroides, 631
Hidróxido de potássio a 10%, 430
Hidróxido de potássio a 5%, 466
Hidroxiureia, recomendações, 300q
Hifa fúngica, 493f
Hiperandrogenemia, 929t
Hiperinsulinêmica, associação, 928
Hiperlipoproteinemia secundária, 980-981
Hiperpigmentação, desordens, 764t, 771-775
Hiperpigmentação marrom, 762f, 775f
  difusa, 773f
Hiperplasia de glândula sebácea, 794f
Hiperplasia reativa, 744, 744f
Hiperplasia sebácea, 4f, 224
  senil, 799
Hipersensibilidade tipo imediata, 140
Hipertensão
  desenvolvimento, 294-296
Hipertricose, hirsutismo (contraste), 926
Hipertrigliceridemia, sinal, 982f
Hipertrofia, 964
Hipocomplemento UV, 210
Hipomelanose gutata idiopática, 57f, 769, 769f
Hiponíquio, ilustração, 947f
Hipopigmentação, 164f
  desordens, 764-771, 764t
Hirsutismo, 926-931
  idiopático, 926
  virilização, achados clínicos, 926q
Hirsutismo idiopático, 926
Histamina, 185
Histopatologia, alteração, 384
Histopatologia de linfonodo, 615
História da vida, estágios de desenvolvimento, 848f
História natural, 397f, 407f, 985
História positiva, 144
HIV, relação, 402
HLA-B27 positivo, 272
Homens, alopecia androgênica/LSA de pênis, 331, 922-924
Hormônio estimulante da tireoide (TSH), 928
Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), análogos, 931
Hormônios, classificação etiológica, 187
Hospedeiro imunocomprometido, herpes-zóster disseminado, 488
Hospitalização domiciliar, 177q
Hydroa aestivale (prurigo de verão de Hutchinson), 752
Hydroa vacciniforme (HV), 752, 753f

I

Ictiose dominante, 12f, 50f
Ictiose ligada ao sexo, 12f, 50f
Ictiose vulgar
  dominante, 167f
  ligada ao sexo, 167f
Idosos, sarna, 586
IgA antitransglutaminase tecidual (IgA ANTI-tTG), 645
Ilustração da matriz da unha, 947f
Imagem por ressonância magnética, 697
Imiquimod tópico, 895
  imiquimod, 458

Imiquimod, 458, 463, 466, 791, 816-817
tópico, 895
tratamento tópico, 791
uso, 425
Impacto
cutâneo, 730
da queratose, 780f
da suspensão de alimentação, 179-180
na glândula peniana, 577f
na gravidez, 291
na Organização Mundial da Saúde (OMS), 387
psicológico, 766
Impetigo, 9f, 51f, 54f, 61f, 335-342
bolhoso, 336
cor de mel, 13f
implicações psicológicas, 933
implicações psicossociais, 245, 438
não bolhoso, 338
recorrente, 341
Imunidade mediada por célula, redução, 156
Imunização
contra raiva, 617
contra tétano, 617
para catapora, 483
Imunoensaio, uso, 140
Imunofluorescência, 210, 642
direta, 638-639f, 642, 654
indireta (soro), 642, 651, 654, 656
Imunoglobulina A, papel, 730
Imunoglobulina E (IgE), elevação, 156
Imunoglobulina intravenosa
resposta, 193
uso, 652
Imunoglobulina varicela-zóster (IGVZ), 478
Imunoglobulinas, 719
Imuno-histoquímica, valor, 821
Imunologia, 156, 582-583
Imunomoduladores, 768
Imunossupressão, sarcoma de Kaposi (associação), 908
Imunossupressores macrolídios tópicos, uso, 97
Imunoterapia, 627
tópica, 934
Inalação de antrax, 1019f
Inalantes, classificação etiológica, 187
Inchaço, 184f, 720f
angioedema e, 202f
escrotal agudo, 733
evolução, 847
impacto, 172
incidência, 360-362, 371, 396, 415, 419, 446, 544-545, 568, 610, 825, 860
urticária e, 183f
Incisão/drenagem/embalagem, uso, 358
Indicador LN, 986
Indicador NF1, 986
Indivíduos sensíveis ao níquel, dieta (sugestão), 144q
Infância, hemangioma na, 892-896
Infarto, 785f
Infecção
bacteriana, 501f
capilar, 509
classificação etiológica, 187
clínica, 454
crônica, 529f
cutânea, 482f
de dedo do pé (*tinea pedis* interdigital), 369, 495-496
de pele, 483f
dermatofita invasiva, 505
disseminação, 496f
episódios (recorrência), 347f
estreptocócica, 268f
folicular profunda, 517
genital, homens, 413
gonocócica disseminada, 415-417
gravidade, 368f
início, 362f, 406-407
intrauterina, 554-555
meningocócica, quimioprofilaxia, 378
necrosaste, 348q, 350t
no eixo capilar, 509
padrões clínicos, 510, 514
pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), 435
persistente, 531f, 605
por *Candida* na virilha, 499f
por clamídia, 417
por herpes simples, área anal/nádegas, 450f
por herpes simples, impacto, 714f
por herpes simples neonatal, 442-443
por HIV, 529-530
por papilomavírus humano genital, condiloma oral, 423
por parvovírus B19, 553-555
por *Pseudomonas*, 955
por *Pseudomonas aeruginosa*, 363-370
por tinea, 492f
primária, 435-436, 467, 469
recorrência, 347f
resistente a aciclovir, 488
redução mecânica, 961
secundária, 476f, 948f
superficial, 517
tratamento, 174-175
visceral (calazar), 634
Infecções bacterianas, 88, 125q, 953-955
Infecções cutâneas secundárias, *Staphylococcus aureus* (presença), 165f
Infecções de primeiro episódio, 435-436
Infecções de tecidos moles, 348
Infecções fúngicas, 720-721
de unhas, 956-961
por dermatófitos, 491-523
Infecções gonocócicas não complicadas, 384
Infecções necrosantes, tratamento, 350t
Infecções ocultas, tratamento, 190
Infecções por *Coxsackievírus*, diagnóstico diferencial, 378
Infecções por varicela-zóster, fármacos (uso), 484t
Infecções virais, 383, 953-955
Infecções virais sexualmente transmissíveis, 383, 425
terapias aplicadas ao paciente, 383
infecções virais sexualmente transmissíveis, 383
Infecções, terapia, 618-619t
Infestação, 88, 592f, 594, 622
de sarna, 584f
por pioderma secundário, 591f
Infiltração, angioedema, 203f
Infiltrado linfocítico peribulbar (enxame de abelhas), 933
Inflamação
aguda, 137f
crônica, 107f, 123, 366f
cutânea, 135
difusa, 163f, 176
eczematosa aguda, 92f, 93, 122
eczematosa crônica, 98, 123
eczematosa subaguda, 94-97, 122
estágios, 103
generalizada, 176
grau, 280

infecção e, 112f
intensidade máxima, 817f
localizada, 175-176
marcadores laboratoriais, 565f
odor tipo suco de uva, 365f
secundária, 312f
severa, 122f
subaguda, 122
tipos, 491
tratamento, 139
vesículas (aparência), 102f
Infliximab (Remicade®), 307, 307q
Informação laboratorial, 579, 612, 634, 656, 709, 760
Inframamário, 46
Infundíbulo, 914f
Ingestão oral, 144
Ingredientes, aprovação pelo FDA, 748t
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), 202
Inibidores de calcineurina, 330
impacto, 193
tratamento de LSA, 330
Inibidores de TNF-α, 306-307, 306q
tratamento da psoríase, 306-307
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN), uso, 120
Inibidores tópicos da calcineurina, 740
Injeção
conjuntival não purulenta, 562-563f
intralesional, 98, 791, 934
intralesionais de esteroides, 789
intralesionais de triamcinolona acetonida, 234
máxima, 894
Inoculação, 472f
Insuficiência venosa, 124
Interações com fármacos, 291, 297
Interações luz do sol-pele, 743
Interferência de medicação, 296q
Interferon, 909
Interferon alfa-2β, 895
Interferon alfa-2B recombinante (Intron A), 427
Interferon alfa-2B, 895
Interleucina (IL-12/IL-23), biológicos (impacto), 308
Intertrigo, 534, 536f
Intertrigo em rede, 535f
Intertrigo por *Candida*, 532f, 533f
Intervalo de biopsia, 291
Intervalos de acompanhamento, 879
Invasão angiolinfática, 873
Invasão capilar
padrões microscópicos, 510
tipos, 491
Investigação
abordagem sistemática, 510q
laboratorial, 714
Irregularidade da borda, 871f
Irritação, 131, 782
Irritantes, exposição (evitar), 132
Isotretinoína, 243-246, 262, 292, 791
oral, 799
perlèche, 51f
uso, 233f, 258
Istmo, 914f
Itraconazol (Sporanox®), 523, 530, 959
Ivermectina (Stromectol®), 589, 593
IVIG, uso, 565
Ixodes dammini, 600, 608f

J

Janela de crescimento, 917
Joelhos, 31f
Jovem, proteção solar, 748
Junção dermoepidermal, doenças bolhosas, 637f
Junção epidermal, anatomia microscópica, 1

K

Kit de teste ALLEREST Ni®, 144
Knuckle pads (coxins interfalangeanos), 41f

L

Lábio atópico, 13f
Lábio inferior
placa (presença), 829f
Lábios, inchaço, 202f
Lábios/palato/gengiva, 713f
Laboratórios de Pesquisa em Doenças Venéreas (LPDV), 385
Lago venoso, 905, 905f
Lâmina basal, 637f
Lâmina de raspagem cirúrgica, 539f
Lâmina lúcida, 637f
Lares de idosos, programa de erradicação de sarna, 589
Larva de dedo, 629f
Larva de mosquito, deposição, 623f
Larva *migrans* cutânea, pés, 36f
Larvas da mosca, deposição, 623f
Laser com dióxido de carbono, 427, 971
Laser com luz pulsada (LCP), 895, 912
Laser Excimer, 768
Lasers, 774, 789, 895, 902, 930t, 1016-1018
Latrodectismo, 597f
Lavagem, excessiva, 172
LE cutâneo, aparência, 688f
Leflunomida, recomendações, 305q
Leishmaníase, 632-634
Leishmaníase cutânea, 632f, 633f
Leishmaníase cutânea crônica recorrente (leishmaníase recidivante), 634
Leismaníase cutânea difusa, 633
Leishmaníase mucocutânea (espúndia), 634
Leishmaníase recidivante (leishmaníase cutânea crônica recidivante), 634
Lêndeas, 590
Lentigo, 3f, 771-772, 771f
maligno (LM), 868, 879
Lentigo maligno (LM), 868, 879
Lepidopterismo, 594
Lepra, 68f
Lesão achatada, característica, 781f
Lesão com crosta, 339f
Lesão congênita, 792f
Lesão de dermatofibroma, 787f
Lesão de mancha de óleo, 951
Lesão de ovo frito, 856, 858, 859
Lesão de ponto de óleo, 275, 951
Lesão eczematosa periférica, pústulas (aparência), 81f
Lesão macular, comparação, 853f
Lesão macular, ponto café com leite (comparação), 853f
Lesão papular, 859f
Lesão poiquilodermatosa-parapsoríase, 836
Lesão precoce, 682f, 795f, 908f,
Lesão primária, 456
Lesão profunda, 515f, 893f
Lesão segmentar, 892f
Lesão, seleção, 1006
Lesão, ulceração/erosão, 369f
Lesões
alvo, 715f
alvo/pápulas, 713
anogenitais, 328
anulares arredondadas, 502
aparência, 120f, 213f, 459f, 804f-805f, 910f
arredondadas anulares, 502

benignas, semelhança, 871
características, 904, 906
concentração, 712f
crosta, simetria, 650f
cutâneas, 417, 690-691, 715-716, 727, 756, 992t
cutâneas especiais, 17-18q, 19-47q
cutâneas, histologia, 697
cutâneas polimórficas, 654f
cutâneas primárias, 3-5, 6-7, 8q, 9q, 10q
cutâneas psoriasiformes, desenvolvimento, 272f
cutâneas secundárias, 12q, 13q, 14q, 15q, 16q
de espessura, criocirurgia, 1012
de glândula tireoide, 996
de mama, 996
de placas levantadas, 866f
de rápida proliferação, 893
de superfície ásperas, 778f
de superfície lisa, 779f
delgadas, criocirurgia, 1012
dermatológicas migratórias, causas, 1027t
discretas, 400f
distinção, 265
distribuição, 586f
elevadas, 458f
em forma de abóbada, 866f
em forma de domo, 866f
em placa levantada, 866f
em rápida proliferação, 893
em rápido crescimento, 894
espalhadas, 334f
evolução, 474f, 715, 794
formação de escara atrófica, 939f
genitais, 585f
gotosas, 323f
hipopigmentadas/atróficas, 683f
inflamatórias de acne, 219
inflamatórias profundas, 504
iniciais, definição de borda, 787f
intertriginosas, 663
lineares, criação, 138
localizadas, 977
melanocíticas malignas, características dermatoscópicas, 881
morfologia/distribuição, 320
mucocutâneas, 996
mucosas, 716
não intertriginosas, 662
não melanocíticas, análise simplificada de padrão, 881t
nodulares, 826f, 892f
origem, 824q
papulares, 318f
papulares, frequência, 157f
pigmentadas benignas, características dematoscópicas, 882
pigmentadas de fundo ocular, 998
policíclicas, 203f
polipoides, 866f
precoces, 577f
precursoras, 825, 862
primárias, 2, 3q, 320, 321f, 408, 467f, 584
pruríticas, causas, 1028t
queratóticas, 824f
recorrentes de herpes, 470f
recorrentes, grupo de vesículas, 469f
secundárias, 2, 584
semelhança, 807f
SK (Sarcoma de Kaposi), 777f
subqueratóticas, 780f
superficiais, 505, 815f
suspeitas, 850
tempo de curso, 987f
ulceração/crosta, 805f
ulceradas, 826f
ulcerativas dermatológicas, causas, 1026
vasculares, 884t, 1017-1018
vasculares adquiridas, 904-904
vasculares congênitas, 891-902, 891t, 892q
Leuconíquia, 948f
Leuconíquia puntual, 964
Leucoplasia, 27f, 51f, 55f, 451f, 829f
pilosa da AIDS, 55f
Liberadores não imunológicos de histamina, 574
Lidocaína, alergia, 1001
Lidocaína, diluição, 1002
Lidocaína tamponada, 1002
Ligação genética, 989
Limpeza/desbridamento, 367
Limpeza química, 774
Lindano, 588
Linfadenopatia, 411
Linfadenopatia cervical, 562
Linfadenopatia inguinal bilateral, 409f
Linfangioma circunscrito, 905
Linfocintigrafia (mapeamento radiográfico pré-operatório), 874
Linfocitoma por *Borrelia*, 602
Linfócitos infiltrantes de tumor, 873
Linfócitos T específicos para antígeno, circulação cutânea, 133
Linfócitos T, interação, 133
Linfogranuloma venéreo (LGV), 383, 408-409
Linfoma, 644, 721
Linfoma cutâneo de célula B (CBCL), 831
Linfoma cutâneo de célula T (CTCL), 831-842
Linfomas cutâneos primários, 831, 831t
Linfonodo, estágio patológico, 875
Língua, líquen plano, 324f
Linha capilar, lesões SK, 780f
Linha de Blaschko, 793f
Linha do cabelo, grandes lesões, 780f
Linha média, melanomas, 858f
Linhas, acentuação, 99f, 115, 117f, 157f
Linhas de Beau, 966
Lipossucção, 1016
Líquen crônico simples atópico, pulso, 74f
Líquen escleroso, 26f, 58f, 73f,
Líquen escleroso e atrófico (LSA), 327-331
Líquen escleroso pré-puberal e atrófico, 328-329
Líquen plano (LP), 23f, 27f, 320-326
crônico, 31f
Líquen plano de membrana mucosa, 324f
Líquen plano e atrófico, 328f
Líquen plano erosivo, vulva, 72f
Líquen plano folicular, 322, 940
Líquen plano generalizado, 322, 325
Líquen plano genital, 324
Líquen plano hipertrófico confluente, 322, 323f
Líquen plano, lesões policíclicas, 321f
Líquen plano localizado, pés, 322f
Líquen plano oral (LPO), 324
Líquen plano pilar (LPP), 63f, 940
Líquen plano vaginal erosivo, 324-325, 325f
Líquen planopilar, 29f
Líquen planopilar clássico, 940q
Líquen simples atrófico atópico, 74f

Líquen simples crônico, 27f, 30f-31f, 42f, 47f, 53f, 58f, 73f, 104, 115f-118
Liquenificação, 18, 18f, 115, 157f
Liquenoide, erupções, 578
Lítio, impacto, 266
Lobos da orelha, queloide, 788f
Locais anatômicos, 436
Locais de injeção de esteroide, 87
Locais, envolvimento, 314f
Local anatômico, 436
Loção de barba, dermatite alérgica de contato (ocorrência), 147f
Loção segura para picada de animal marinho, 628
Loções autobronzeadoras, uso, 750
Loções de proteção solar, uso, 750
Loções, uso, 97
Loratadina (Claritin®), uso, 188-190
LSA, 329
LSA de pênis, 331
LSA pré-puberal, 328f
LSA vulvar, 330-331
Lúnula (unha), ilustração, 947f
Lúpus agudo, face, 34f
Lúpus agudo, mãos, 44f
Lúpus cutâneo crônico (discoide), 29, 63f
Lúpus eritematoso cutâneo agudo, erupção em borboleta, 687f
Lúpus eritematoso cutâneo crônico (lúpus eritematoso discoide), 25f, 63f, 682, 939
Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS), 684
Lúpus eritematoso cutâneo subagudo induzido por fármaco, 579
Lúpus eritematoso discoide (LED), 7f
Lúpus eritematoso induzido por fármaco (LEIF), 691-692
Lúpus eritematoso neonatal (LEN), 690-691
Lúpus eritematoso sistêmico (LES), 686-687
Lúpus induzido por fármaco (LIF), 578-579
Lúpus neonatal, placas eritematosas anulares, 691f
Lúpus relacionado com fármaco, procainamida (impacto), 691
Lúpus subagudo, 69f
Luvas cirúrgicas de elastireno hipoalergênico, uso, 140
Luvas cirúrgicas de talco hipoalergênico, uso, 140
Luvas de vinil, descarte, 140
Luvas termoplásticas de elastomer, custo, 140
Luz pulsada intensa (LPI), 774, 1018
  uso, 930t
Luz ultravioleta (UV), intensificação, 284
  luz ultravioleta B de faixa estreita (NB-UVB), 284

M

Macromelanossoma, 775
Máculas, 3f, 3q, 557f
  em folha de freixo, presença, 989f
  hiperpigmentadas, ocorrência, 322f
  hipomelanóticas, 988, 989f
  hipopigmentadas, 770f
  melanóticas labiais, 856, 856f
  pápulas/pústulas, 401f
  presença, 775f
  tufos capilares, 988
Malation (Ovide®), impacto, 593
Malformação capilar, 902
Malformação leptomeningeal, 902
Malformação vascular congênita, 898
Malformações, 898-902
  harmatomatosas, 905
  malha pigmentar, 882-885
  malignidade interna, 992t
  vasculares, 898
Malignidade, 368-369, 695, 697, 697q, 860
Malignidade interna, sinal SK, 783
Malignidade, sinais, 861t
Mamas
  lesões, 780f
Mamilo, doença de Paget, 21f
Manchas violáceas, 695f
Manejo
  cirúrgico, 795
  forma séptica, 370
  de lesão, 409
  médico, 795
  recomendações, 858q
Manifestações clínicas/curso, 720
Manifestações clínicas, tipos (ocorrência), 754-756, 764-766, 825, 987-988
Manifestações cutâneas, 256-258, 370f, 418f, 447t, 602, 691-692, 737
Manifestações dermatológicas, 566, 693-694, 936
Manifestações do sistema nervoso central (CNS), 902
Manifestações oftálmicas, 614
Manifestações psiquiátricas, 936
Manifestações sistêmicas, 985, 989
Mão, 41f-45f, 507, 771f, 765f
  características, 701f
  descamação, 551f
  dorso, 41f, 42f-43f
  palmas, 44f-45f
  placa liquidificada na, 164f
  tinea da, 43f, 507
Mapeamento radiográfico pré-operatório (linfocintigrafia), 874
Marca cutânea (acrocórdon), 784-785f
Marca de ampulheta, 596f
Marca em forma de violino, 598f
Marcas, abrasões/contusões superficiais, 616f
Margens de ressecção, 874
Massa
  crescimento, 893f
  inchada, 357f
  polipoide, 785f, 849f
Mastocitoma solitário, 212, 212f
Mastócitos, 211, 216
Mastocitose cutânea (MC), 71f, 211-214
  difusa (MCD), 211
  maculopapular (MCMP), 211
  sistêmica (MS), 211, 214-216
Matriz capilar, 914f
Mau diagnóstico de molusco contagioso, 428f
Meato uretral, 421f, 823f
Mecanismo imunológico/incerto da urticária de contato, classificação etiológica, 187
Mechas de ouvido, uso, 367
Média de células CD4/mm^3, correlação, 446f
Mediador da urticária, 185
Medicações antileveduras, 315
Medicações, impacto, 763q-764q, 927
Medida de Breslow, 874
Medidas cosméticas, 930
Medidas do peptídeo anticitrulinado cíclico (anti-CCP), 276
Medidas preventivas, 365

Medidas tópicas, 193
Medula média (capilar), 913-914f
Meio ambiente, mudança, 188-190
Meio de cultura, 494
Meio de teste de dermatófito (MTD), 494
Melanócitos, 1
  contraste, 847
Melanocitose neurocutânea (MNC), 852
Melanoma, 5f, 8f, 870f
  associação, 857
  base da unha (envolvimento), 870f
  contraste, 847, 972
  semelhança, 871
Melanoma cutâneo, desenvolvimento (fatores de risco), 860t
Melanoma da matriz da unha, 972f
Melanoma de espalhamento superficial, 862-863
Melanoma de lentigo maligno (MLM), 862, 868
Melanoma familiar, 856
Melanoma juvenil benigno (nevo de Spitz), 855, 855f
Melanoma lentiginoso acral (MLA), 862, 870
Melanoma localizado, 875
Melanoma longitudinal, causas, 973q
Melanoma maligno (MM), 857, 860-871
  contraste, 781
Melanoma nodular (MN), 866
Melanoma subungunal, critério ABCDEF, 973
Melanomas amelanóticos, 866
Melanose genital, padrão de análise (critérios de diagnóstico), 884t
Melanose labial, padrão de análise (critérios de diagnóstico), 884t
Melanose pustular neonatal transitória, 670
Melasma, 772-774
Membranas mucosas, imunofluorescência direta, 651
Membro inferior, nevo *flameus*, 899f
Meningite asséptica, 564
Meningite bacteriana, manejo, 376f
Meningococcemia, 36f, 371-378
Meningococo, diplococo encapsulado Gram-negativo, 373
Meninos, pênis (LSA), 329
Mercaptobenzotiazol, 142
Metabolismo de androgênio, 922
Metabolismo de lipoproteína, desordens adquiridas, 981q
Metástase inflamatória cutânea, 846f
Metástases cutâneas, 845
Método da vareta, 1012
Metotrexato (MTX), 280, 311, 330, 657, 699
  consideração, 193
  impacto, 291
  injeção intralesional, 791
Micobactéria atípica, 41f
Micobactéria não tuberculosa, 379
Micofenolato mofetil, 178-179, 298q, 326, 652, 657
Micose, estadiamento (classificação TNM), 835q
Micose fungoide (MF), 832
Micrococcus sedentarius, 498
Microestágio de Breslow, 873, 873f
Micrometástase, presença/ausência, 874
Microscopia
  capilar de camadas da unha, 706f
  de epiluminescência, 880
  de luz, biopsia cutânea, 650, 656
  de luz, uso, 638
Microscópio de epiluminescência, 880
Migração epidermal, agentes tópicos (impacto), 1004t
Miíase, 622-623
Milia, 17, 17f, 62f, 251
  like cysts, 881f
Miliária (brotoeja), 263, 263f
Miliária cristalina, 263, 263f
Miliária mínima de melanoma, 871f
Miliária profunda, 263
Miliária rubra, 263
Minociclina, 238-239
Minoxidil
  finasterida/contraste, 923
  solução tópica, 934
  uso, 923
Miopatias inflamatórias idiopáticas, 692t, 698t
Misturas antibióticos/corticosteroides, 79
Misturas esteroides-antibiótico, 79
Mixedema pré-tibial, pernas, 55f
Modificadores de leucotrieno, uso, 193
Mohs, Frederick, 1014
Molusco contagioso, 29f, 49f, 58f, 62f, 74f, 428f-430, 465-466
  inóculo, 464f
Monitoramento da linha de base, 294
Monitoramento laboratorial, 961
Monobenzeno (Benoquin®), 765f
Monoterapia, 931
  com contraceptivos orais, 931
Mordida de cegonha, 902
Mordida de cutícula (unha), 963
Mordidas de animais, 616-617
Mordidas humanas, 616-617
Morfeia, 71f, 707-709
  linear, 709f
  linear frontoparietal, 709f
Mosaico artefato, 493f
Mosquitos, 624
Mostarda nitrogenada tópica, uso, 840-841
Mudança na temperatura, impacto, 172
Mudança papular, 743
Mudança sexualmente adquirida, 524
Mudanças em extremidades, 562
Mudanças na membrana da mucosa oral, 562
Mudanças na pele induzidas pelo sol, 743q
Mudanças na pigmentação, 743
Mudanças na textura, 743
Mudanças nas unhas, 933
Mudanças no pigmento, 973q
Mudanças ósseas, 246
Mudanças vasculares, 743
Mulheres, achados clínicos, 926q
Mulheres não grávidas, descarte vaginal (OMS), 391f
Mupirocina (Bactroban®), uso, 342
Músculos, 350t, 696f, 697
Mycobacterium avium-intracellulare, 379
Mycobacterium chelonae, 379
Mycobacterium fortuitum, 379
Mycobacterium marinum, 381f
Mycobacterium ulcerans, 379
Mycoplasma pneumoniae, 198

N

Nádegas, 29, 29f
  vesículas/erosões (aparência), 643f
Naproxeno, uso, 758
Narinas, soro/crosta, 339f
Nariz, 54, 54f
Náuseas, efeitos colaterais, 285
Necrobiose lipídica, 49f
Necrobiose lipoídica (NL), 56f, 974-976

Necrólise epidermal tóxica (NET), 712, 717-719
contraste, 717
relação, 578
Necrose
cutânea, 599
infecção/cicatriz, 486
por aranha-marrom reclusa (impacto), 599
Nefrite
aguda, 340
púrpura de Henoch-Schönlein, 731-733
Negros, comedões, 682f
Neisseria gonorrhoeae, 413-417
Neomicina (pernas), 48f
Neoplasia benigna, 892
Nervos dérmicos, 1
Neuralgia pós-herpética (NPH), 485
Neurodermatite numular, 111
Neurofibromas, 984
Neurofibromatose, 22f
Neurofibromatose 1 (NF1), 983
Neurofibromatose 2 (NF2), 983
Neurofibromatose 5 (NF5), 986
Neurofibromatose de von Recklinghausen, 984f
Neurofibromatose segmentar, 986, 986f
Neurossífilis, testes, 406
Nevo
anêmico, 770
arâneo (angioma de aranha), 910
atípico, 856-858, 857t, 862
azul, 856
benignos, características, 861
combinado, análise de padrão (critérios de diagnóstico), 884t
composto, 848, 871f
comum, contraste, 857t, 872
congênito, 862
congênito gigante, 852f
congênito peludo, 852f
contraste, 847, 972
de Becker, 34f
de Clark, 856, 884t
de junção, 848, 849f
de Miescher, padrão de análise (critérios diagnósticos), 884t
dermal, 848-850
de Spitz (melanoma juvenil benigno), 855
de tronco balnear, 852f
displásico (ND), 856, 872
epidermal, 792-793
evolução, 861
flammeus (coloração em vinho do porto), 898-902
halo, 855
juncional, características dermatoscópicas, 882t
lentiginoso pontilhado (*nevus spilus*), 853, 853f
melanocítico (NM), 847-858
melanocítico adquirido, 862
melanocítico atípico
melanocítico congênito (NMC), 850-851
mudança, 862
organoide, 792
presença, 847
recorrente, padrão de análise (critérios diagnósticos), 884t
Reed, padrões de análise (critérios diagnósticos), 884t
retirado, recorrência, 850
sebáceo, 794f
Unna, padrão de análise (critérios diagnósticos), 884t
Nicotinamida, impacto, 646
Ninhos azuis, 881f
Ninhos ovoides, 881f
Níquel, 143-144
Níveis de vitamina D, 749-750
Nível de Clark, 873, 873f, 875
Nódulos, 8, 30f, 228f
cistos dermatológicos, causas, 1024-1025t
de Lisch (Lns), 984
desgastados pelo tempo, da orelha, 46f
em forma de abóbada, 855f
pedunculado, 971f
presença, 119f
Nomes/definições (Conferência Chapel Hill - Nomenclatura de Vasculites Sistêmicas), 722q
Nomes genéricos, nomes de marca (contraste), 78
Notalgia parestésica, dorso, 27f

O

Obstrução de ducto pilossebáceo, 224
Obstrução linfática, resultado, 347f
Oclusão, 80-81, 81f, 87
com fita adesiva, 464
de ducto com fita, 464
do ducto sudoríparo écrino, 263f
Ocorrência de erupções acneiformes (pustulares), parte superior do corpo, 575f
Ocorrência, esteroide tópico grupo V (aplicação), 87f
Óleo de bergamota, psoralenos (impacto), 763f
Oleorresina, impacto, 135
Oleosidade, excesso, 244
Olho de coruja periorbital/eritema facial em máscara de olho, 690-691
Olhos, 717
envolvimento, 484
inoculação, 462f
Oligomenorreia, 929t
Oncomicose subinguinal distal/proximal, 957f, 958
Oncomicose superficial branca, 958
Ondas de calor, 197
Ondulação, 948f, 965f
Onicólise, 948f, 951, 962-963
Onicomicose por *Candida*, 957f, 958
Onicomicose, tratamento contínuo, 959
Opiáceos, impacto, 574
Orelhas, 30
Organismo/transmissão, 509
Organismos resistentes, 529
Órgãos abdominais, inchaço, 205
Orifício preenchido com queratina (cabeça negra), 796f
Origem, teoria molecular, 832
Osteoartrite (OA), PSA (diferenciação), 279-280
Osteoma, 998
Otite
eczematosa, 367
externa, 366-368
maligna, 368-369
Ouriço do mar, 631
Ouriço do recife, espinhas, 631f
Ovos dos piolhos (lêndeas), 590, 590f
Oxicodona, 490

P

Pacientes,
aconselhamento, 440q
características, 921
com marcapasso, impacto de ED&C, 1009
depressão/dismorfofobia, 244

e descamação com ácido tricloroacético, 466
imunocomprometidos, 476, 478
infectados, molusco contagioso (aparência), 466
obesos, hirsutismo, 930
resistência, 245
risco, 103
sinais/sintomas, 725q
terapia, 609t
Padrão anular-policíclico, 685f
Padrão assimétrico de artrite, 277f
Padrão centrofacial, 772
Padrão de alopecia, 924
Padrão de análise, critérios de diagnóstico, 884t
Padrão de análise, critérios dermatoscópicos específicos para melanoma, 886t
Padrão de análise, passos, 881
Padrão de crescimento em mosaico, 916
Padrão de ectotrix de grandes esporos, 509f
Padrão de escama de ponto preto não inflamatório, 514f
Padrão de Ludwig, 925f
Padrão de micose, 495f, 506f, 517f,
padrão de ponto preto não inflamatório, 514
Padrão de tinea, 517f
Padrão malar, 772
Padrão mandibular, 772
Padrão policíclico, 183f
Padrão simplificado de análise, 880f, 881-882, 881t
Padrão urticarial papular, 559f
Padrões clínicos, 570-574, 772
Padrões cutâneos, 568q
Padrões de anticorpo antinuclear, 689
Padrões de Hamilton, 922
Padrões de infecção, 957-958
Padrões histológicos, 772, 803
Padrões microscópicos, 510
Padrões, visualização, 885t
Painéis de testes TRUE, aplicação/remoção, 150f
Países desenvolvidos, úlceras genitais, 385-395
Palato duro, característica, 529f
Palato, eritema multiforme, 713f
Palma das mãos/solas dos pés, 44-45, 270, 311f, 322, 323f, 559f, 981f
aparência, 688f
escamação não inflamatória, 105f
espessamento, 507f
inchaço, 183f
infestação, 584f
lesões-alvo, 713f
lesões queratóticas, 824f
placas escamosas, 400f
Pálpebras, acentuação (dermatite de contato), 134t
Pálpebras, dermatite, 98f
Pálpebras, dermatite de contato, 134t
Pálpebras inferiores, 134t, 800f
Pálpebras, pontos/pólipos cutâneos (presença), 785f
Pálpebras superiores, dermatite, 134t, 166f
Panaríclo herpético, 32f, 473, 955
inóculo, 472f
Paniculite, 125q
Panos úmidos de hidróxido de potássio, 588
Papila (capilar), 914f
Papilomatose de estase, 126, 126f
Papilomatose florida oral, 830f, 831
Papilomavírus humano (HPV), 419
Pápula, cobertura da escama, 804f
Pápula/pústula, 614f
Pápula queratótica, 826f
Pápulas, aparência, 753f
Pápulas, características, 320f
Pápulas concentração, 944f
Pápulas, configuração/intensidade (similaridade), 188f
Pápulas de Gottron, 694, 694f
Pápulas, distribuição, 998f
Pápulas, elevação, 213f
Pápulas e placas urticariais pruríticas da gravidez (PUPPP), 207
Pápulas foliculares hiperqueratóticas, 940f
Pápulas, formação, 83f
Pápulas, infecciosidade, 401f
Pápulas localizadas, 322
Pápulas papulares, 197f
Pápulas penianas peroladas, 49f, 423
Pápulas pontuais, em grumos, 254f
Pápulas, presença, 550f, 904f, 996f
Pápulas/pústulas, 352f, 502f, 540f,
Pápulas/pústulas/erosões, 333f
Pápulas/pústulas, progressão, 363f
Pápulas rosas, 732f
Pápulas, variação, 186f
Pápulas vermelhas agrupadas, presença, 254f, 401f
Pápulas vermelho-azuladas, coalescência, 735f
Pápulas verrucosas, 427f
Papulose bowenoide, 56f
Papulose intestinal, 427
Papulose linfomatoide, 842
Parapsoríase, 837f
Paraqueratose granular, 23f
Parasitose psicogênica, 48f, 121
Parceiros sexuais, controle, 424-425
Paresia motora, 486
Paroníquia aguda, unhas, 953
Paroniquia crônica, unhas, 953
Paroniquia induzida por fármaco, 955
Parte inferior das pernas, drenagem excessiva, 110f
Parte interna da coxa, dermatite de contato, 134t
Parto, manejo, 405
Patogênese, 156, 188, 199, 223-225, 254, 260, 264-265, 406, 712, 726-727, 802-803, 907, 927
Patogênese/etiologia, 720
Patologia, 202, 610, 733, 933
Patologia/patogênese, 717
PCR, 437
PCR rápido, uso, 477
Pé de atleta, 535, 625f
Pediculos, 590-594
cílios, 62f
Pediculosis capitis, 591
Pediculosis corporis, 591
Pediculosis pubis, 592
Pele
aparência, 94f
características, 978f
coloração marrom, 123f
danificada pelo sol, 26f, 743-746
distribuição, 863f
erosões focais/espessamento, 115f
escrotal, aparência, 117f
exposta ao sol, desenvolvimento de erosões/bolhas, 757f
impacto, 700-703
imunofluorescência direta, 651, 656
necrosante, 348
pós-auricular, dermatite seborreica, 313f
seca, lavagem, 110f, 167, 174

seca severa (xerose), 75, 110f, 167
seleção/fricção, 99f
tensão, 804f
Pelo
facial, 315f
facial, aumento, 757f
facial e dermatite seborreica, 315f
sexual, crescimento, 927
Pênfigo, 27f
Pênfigo associado a neoplasia, 654, 654q
Pênfigo crônico familiar benigno, 25f, 40f, 662-663
Pênfigo eritematoso, 649-650, 649f
Pênfigo familiar benigno crônico (doença de Hailey-Hailey), 23f,
Pênfigo foliáceo, 69f, 649-650
Pênfigo IgA, 649-650
Pênfigo induzido por fármaco, 653-654, 653f
Pênfigo paraneoplásico (pênfigo associado a neoplasia), 654
Pênfigo *vegetans*, 648f, 651f
Pênfigo vulgar, 647-649, 647f
Penfigoide bolhoso, 25f, 655-657
Penfigoide bolhoso tipo EBA, 661
Penfigoide de membrana mucosa, 658-659
Penfigoide gestacional (herpes gestacional), 660
Penfigoide localizado, 658-660
Penfigoide vulvar localizado, 660
Pênis, 32, 56, 56f-59f, 325f, 329, 765f
pênis/escroto, maceração, 365f
pênis, LSA, 329
pênis não circuncisado, superfícies cutâneas, 531f
Penteado molhado, 594
Pentear, 592
Pentoxifilina (Trental®), uso, 129, 976
Penugem de pêssego" (*vellus* capilar), 913, 930
Pequenas dobras cutâneas, candidíase, 535-536
Pequenos pontos negros, 850
Percepção do toque, corpúsculos de Meissner/Vater-Pacine, 1
Percevejos, 624, 624f
Perda capilar
desigual (cicatrizante), 918t
desigual (não cicatrizante), 918t
difusa, 920, 921, 925f
difusa (não cicatrizante), 918t
fragmentos de, 932f
generalizada de cabelo, 920-921, 920q
localizada, 920q, 922-946
pós-parto, 921
Perfil de anticorpo, 681f
Perfil sorológico, 672f
Período de incubação, 549, 552-553, 556
Perioral, 60f-61f
Periorbital, 62f
Perlèche, 15f, 38f, 51f
Permetrina, 588, 624
impacto, 593
Pernas, 47, 47f-50f
lesões, 787f
Peróxido de benzoil, 236
Perucas, 934
Pés, 36f-38f, 495-496
descamação, 551f
em fissura, 497f
rachados e fissurados, 39f, 113
Pescoço, 52f-53f, 354f, 978f
Pessoas diabéticas, bolhas, 646
Pessoas infectadas por HIV, sífilis primária/secundária, 384
Petéquias, 18, 372f
característica, 611f
Picada de abelha
placa urticarial, 620f
reação local, 620f
Picada de carrapato, paralisia por, 613
Picada, reação, 599f
Picadas de insetos, 620-621, 622f, 627f
Picadas de nematocistos, 628
Pigmentação, 579
distribuição, 888-889t
espalhamento peri-inguinal, 870f
variação, 781f, 851f
Pigmentação azul, aparência, 239f
Pigmentação longitudinal, 973
Pigmentação macular complexa, 859f
Pigmentação macular papular variável, 859f
Pigmentação reticular, atrofia/telangiectasia (inclusão), 744f
Pigmentação variável, 871f
Pimecrolimus, 326
Pioderma, 589
Pioderma *facile* (rosácea fulminante), 230, 230f
Pioderma gangrenoso, 48f, 735f, 737-740
Pioderma secundário, infestação, 591f
Piolho de cabeça, 29f
Piolhos, 63f, 590f, 593
púbicos, 592-593
Piretrina, impacto, 593
Pitiríase alba, 25f, 170, 771
Pitiríase liquenoide, 71f
Pitiríase liquenoide crônica (PLC), 332-333
Pitiríase liquenoide e varioliforme aguda (PLEVA), 332-333
Pitiríase rósea (PR), 52f, 71f, 316-318
Pitiríase rubra pilar (PRP), 38f, 44f, 60f, 71f, 309-311
Placa, 89f, 99f
erosão, 844f
textura variável, 823f
Placa crônica, pernas, 47f
Placa de psoríase crônica, 47f
Placa eritematosa, presença, 822f
Placa liquenificada, 164f
Placa localizada, 116f
Placas
anulares, 838f
aparência, 577f
atrofias, 327f
características, 274f
de expansão, 310f
demarcadas, 577f
eczematosas, 111f
em escama psoriática, 273
eritematosas, ocorrência, 736f
escamosas, 939f
evolução, 838f
formação, 142f
hipopigmentadas, 171f
liquenificadas, 176f
localização/inflamação, 267f
mau diagnóstico, 112f
pápulas, 317f
precoces, dimensionamento da superfície, 838f
psoriáticas, tratamento com antralina, 283f
serpiginosas, 838f
superfície macerada, 500f
urticariais, 183f, 364f, 655f
Plano de dissecção, estabelecimento, 1011f
Plano de tratamento, 659
Plantas dos pés, 322
Plantas, contato, 762f
Pneumonia, 476

Pneumotórax espontâneo, prevalência, 998
Podofilotoxina a 0,5%, 466
Podofilox, uso, 425
Poiquilodermia, 694
Poiquilodermia atrófica vascular, 837f
Poiquilodermia de Civatte, pescoço, 63f
Poiquilodermia vascular atrófica, 837f
Poliangiite microscópica, 722q
Poliarterite nodosa (PAN), 722q, 723
Policondrite reincidente, orelha, 30f
Polimiosite (PM), 692-699, 692q
Pólipo inflamado, 785f
Pólipos colônicos, 784, 998
Polipose adenomatosa familiar, manifestações extraintestinais (inclusão), 997
Pomada de propionato de clobetasol (Olux®), 283
Pomada de tacrolimus (Protopic®), uso, 97
Pomada de tacrolimus (protópico), 175
Pomada de tacrolimus, 326
Pomadas, 79, 594
Ponfolix, 109
Pontas dos dedos, 702q
Ponto de óleo, 951f
Ponto preto de *tinea*, 514f
Ponto salmão, 903f
Pontos (psoríase), 948f, 951f
Pontos arredondados hipopigmentados, 171f
Pontos/bandas brancas (leuconíquia punctuada), 964
Pontos brancos (hipomelanose idiopática em gotas), 769
Pontos café com leite, 774-775, 983
Pontos cutâneos, presença, 785f
Pontos de Fordyce (angioqueratomas), 904
Pontos de Koplik, 546f
Pontos de tinta lentiginais, características dermatoscópicas, 882t
Pontos faciais cor vinho do Porto, 903f
Pontos, inclusão, 951f
Pontos rasos, ocorrência, 933f
Pontos salmão, 902, 903f
Pontos violáceos de escamas, 694, 695f
Porção distal do dedo, almofada adiposa anterior (infecção superficial), 359f
Porfiria adquirida (porfiria por intoxicação), 759
Porfiria cutânea tardia (PCT), 43f, 755t, 756-758
Porfiria eritropoiética (PE), 755t, 760
Porfiria eritropoiética congênita (PEC), 755t
Porfiria intermitente aguda (PIA), 755f, 759
Porfiria por intoxicação (porfiria adquirida), 759
Porfiria variegata (PV), 755t, 759
Porfirias, 754-760
Pós-criocirurgia, 1012-1013
Potencial maligno, 851
Potencial metastático, 825
Praga *buboe*, 1023f
Praga cutânea hemorrágica, 1023f
Praga da necrose de extremidade, 1023f
Praga da pneumonia, 1023f
Precepção à pressão, corpúsculos de Meissner/Vater-Pacine, 1
Precipitação de fármaco/exacerbação, 266
Predisposição genética, 958
Prednisona, 139, 177t, 191, 247, 652, 665q
Preenchedores de ácido hialurônico, 1016
Preenchedores de colágeno, 1016
Preenchedores dérmicos, 1016
Preenchedores subdérmicos, 1016
Pregabalina, 490
Pregas atópicas, 170
Preparação em montagem úmida de hidróxido de potássio, 492, 493f
Preparações de tratamento, 816t
Preparações queratolíticas, 464
Preparações tópicas, 522
Preparações/uso, 283
Prepúcio, atrofia esteroide, 87f
Presença (determinismo), sistema de pontuação de Ferriman-Gallwey modificado (uso), 927
Prevenção, antibióticos profiláticos (uso), 346
Prevenção/manejo de doenças, 624
Prevenção/tratamento cutâneo, 352-353
Primeiro episódio clínico, 440
Primeiros socorros, 597
Principais doenças bolhosas, 635
Problemas relacionados com cabelo, confrontação com médico, 913
Procedimentos de aplicação de retinoide, 746
Produção de superantígenos, 566
Proeminências ósseas, 694f, 798f, 975f
Profilaxia antibiótica, 1001
Profundidade da lesão, dificuldade de julgamento, 815f
Programa de enfermagem domiciliar, 589
Programa de prevenção, 245-246, 353q
Programa de tratamento, 353q
Progressão da acne cística, 788f
Progressão da doença, 832
Projeções, 461f
Projeções cilíndricas, 4f, 456f
Proliferação induzida por citocina, 133
Proliferação, rapidez, 893
Propionebactéria resistente a antibiótico, terapia de longo prazo, 237
Proteção do sol, 746-750, 752, 774
Proteína profunda, 913
Protetores químicos de pele, 749
Protetores solares, 689, 748-749,
PRP, 311f
PRP da infância, 311, 311f
Prurido, 554, 574
Prurido actínico (erupção PML hereditária), 750
Prurido aquagênico, 199
Prurido de verão de Hutchinson (*hidroa estivale*), 752
Prurido nodular, 8f, 48f, 118
Prurido pós-sarna, 589
pseudo porfiria e, 41f
Pseudofoliculite, 28f, 53f, 352f
Pseudofoliculite da barba, 24f
Pseudomelanoma, 850, 850f
Pseudopelada de Brocq clássico, 941q
Pseudoporfiria, 39f, 758-759
Psoralen mais terapia com ultravioleta A (PUVA), 109
Psoralen UVA (PUVA), 270, 752
Psoraleno mais fototerapia com ultravioleta A (PUVA), 152
psoraleno UVA (PUVA), 752
Psoríase crônica em placa, 28f-30f, 267
Psoríase da matriz da unha, 951f
Psoríase da unha, 951
Psoríase de espessura de couro cabeludo
Psoríase de von Zumbusch, 269

Psoríase difusa do couro cabeludo, 286
Psoríase eritrodérmica, 33f, 42f, 45f, 70f, 269
Psoríase gutata, 70f, 268
Psoríase induzida pela luz, 270f
Psoríase induzida pelo vírus da imunodeficiência humana (psoríase induzida pelo HIV), 274
Psoríase inversa, 20f, 23f, 24f-25f, 40f, 274
Psoríase pediátrica, 307
Psoríase pontuada, 275f
Psoríase prateada, 12f
Psoríase pustular, 22f, 39f, 108f, 271f
  generalizada, 269, 269f
Psoríase sensível à luz, 270
Psoríase, tratamento
  acitretina (Soriatane®), 292
  ciclosporina (CS), 294-297
  metotrexato, 287-291
Pulgas, 622
Pulmões, 703
Pulseira de couro (alergia ao dicromato de potássio), 137f
Punção dérmica, 1007f
Punções múltiplas, 971
Púrpura de Henoch-Schönlein (SHP), 48f, 722q, 723, 730-733
Púrpura fulminante, 373-378, 373f
Púrpura, ocorrência, 209f
Pústulas, 9q, 9f, 665-670
  agrupamento, 472f
  eliminação, 354f
  eritema, ocorrência, 257f
  evolução, 108f
  foliculares, concentração, 354f
  pontuais, presença, 254f
Pustulose exantematosa generalizada aguda, 67f, 575
PUVA, 860
  comparação, 292
  e UVB, ensaios terapêuticos, 841-842

Q

Queilite, 246
  actínica, 51f, 818
Queimadura de sol, 747
Queloide, 16f, 788f-789
Queratina, característica, 492
Queratina/crosta, presença, 815f
Queratinização, desordem, 167
Queratinócito, formação, 1
Queratinócitos atípicos, extensão, 820f
Queratoacantomas múltiplos/único, ocorrência, 790-791, 825, 997
Queratoderma blenorrágico (síndrome de Reiter), 272, 272f
Queratólise esfoliativa, 44f
Queratólise pontual, 38f, 498-501
Queratólise sulcada, 60f
Queratose acral, 991f
Queratose actínica, 41f, 812-818
  difusa, 745f
  lesões, 812f
  pigmentada, 36f, 41f, 814f
  presença, 815f
Queratose arsenical, 824
Queratose estuque,784, 784f
Queratose pilar, 25f, 29f, 34f, 168-169f, 353
  combinação, 353f
Queratose por exposição ao sol (impacto), 780f
Queratose profunda, 813f
Queratose seborreica (QS), 21f, 27f, 745f, 776-783
Queratose seborreica irritante generalizada, 783f
Queratose solar, 812
Quilomícrons, elevações, 980-981
Quimiocirurgia de Mohs, 1014
Quimioprofilaxia, 378
  programa de administração, 379t
  tópica, inclusão de imiquimod, 816-817
Quimioterapia, 463
Quimioterapia intralesional, 909
Quimioterapia tópica, inclusão de 5-fluorouracil, 816
Quinto nervo, primeiro ramo (envolvimento), 483f
Quinto nervo, ramo mandibular (envolvimento), 482f

R

Radiação, 811, 909
Radioterapia, 789-791
Reação à borracha Spandex®, 141f
Reação alérgica, 142f, 236
  difusa, ocorrência, 133f
Reação cutânea inflamatória/membrana mucosa, 320
Reação Ide, 43f, 109
Reação de Jarisch-Herxheimer, 406, 607
Reação dermatológica a fármaco, manejo do paciente, 569q
Reação em cadeia da polimerase (PCR), 437, 555
Reação inflamatória, 133
Reação intertriginosa a fármaco, 144f
Reação mediada por imunoglobulina E (IgE), 140
Reação positiva a teste de fita, 152f
Reação pustular irritante, 152f
Reações a fármacos, 572q
Reações alérgicas cutâneas a fármacos, taxas, 568t
Reações alérgicas de contato, ocorrência, 1004
Reações alérgicas localizadas, 620-621
Reações a meios de radiocontraste, 574
Reações anafiláticas/aceleradas, 574
Reações a picada, 626
Reações conjuntivais, 654f
Reações cutâneas a fármacos, 568-569
Reações de fase tardia, 179
Reações de testes alérgicos, reações irritantes a testes (contraste), 152
Reações de testes irritantes, reações de testes alérgicos (contraste), 152
Reações falso-positivas, 405
Reações fotoalérgicas, 761t
Reações fototóxicas, 761t
Reações generalizadas, 620-621
Reações mediadas por IgE, 186
Reações tipo imediatas, 179
Reações tóxicas, 620
Reagente rápido de plasma (RRP), 385, 405
Recaída/curso repetido, 245, 653
Recebedores de transplante de órgãos, 827-828
Receptores H_1, 185
Receptores H_2, 185
Recordação de queimadura, 291
Recordação, metotrexato (relação), 291
Recorrência de *tinea pedis*, prevenção, 959-961
Recorrência local/metástase, tumores variáveis (influência), 825t
Recorrência, frequência, 385
Recorrência, risco, 808-809
Recorrências, prevenção, 540
Recrescimento capilar, 932f
Recursos *online*, 568
Redução capilar assistida por fonte luminosa (fotoepilação), 930, 930t

Reepitelização, umidade tecidual (impacto), 1003f
Região anal, dermatite de contato, 134t
Região lombossacral, emplastro de couro, 988f
Regra da mão, 79
Regressão histológica, 873
Reinfecção, 407
Rejeição cutânea, 976
Relação paciente-médico, 217
Relatório da patologia, 873
Relaxantes musculares, 597
Remissão, determinação, 653
Remissão, duração, 280
Remoção cirúrgica, 425, 816, 961
Remoção de escama, 286
Remoção profilática, 852
Repigmentação, mecanismo, 766-767
Reposição de estrogênio, 746
Ressecção incompleta, 811
Resina de podófilo, 426, 79
Resolução espontânea, 461f
Resposta ao tratamento, 297
Resposta do paciente, 218f
Resposta, falhá na, 135
Resposta imunológica, 455-456
Resposta inflamatória, 156, 817
Restos subinguinais, 956f
Restos subungunais, 275
Restrição dietética, 179-180
Resultado da biopsia do corno cutâneo, 786f
Resurfactante, *lasers* (uso), 1018
Retalhos, 924
Retapamulin (Altabax®), uso, 342
Retinoides tópicos, tratamento, 168, 235-236, 282, 292, 311, 909
Reto, líquen escleroso e atrófico, 328f
Rickettsia ricketsii, relação, 610
Rickettsia rickettsii, carrapatos (relação), 610
Rinofima, rosácea (relação), 257f
Rins, 294, 703
Risco de transmissão, estratégias de redução, 397, 443q
Risco MM, 860
Riscos de câncer, 285t
Riscos especiais, 894t
Rituximab, uso, 652
Rosácea, 18f, 34f, 54f, 62f, 256-258
  esteroide e, 82-83
  ocular, 258
Roupa íntima, alergia à faixa de borracha, 141f
Roupas molhadas (compressas), 76, 76f
Roupas oclusivas, 128, 1005
Roupas, uso, 93
Rubéola, 552
Rubéola infantil (infecção por herpes vírus humano 6/7), 556
Rugas, 744f

S

Sabão/água, impacto, 131f
Sabão, exposição crônica, 131f
Sabonetes suaves, uso, 97
Salina bacteriostática, 1002
Salões de bronzeamento, impacto, 747
Sangramento (controle), solução de Monsel (uso), 1007f, 1011
Sangramento recorrente, 911
Sarampo, 544-547
Sarcoidose, 721
Sarcoma de Kaposi (SK), 453f, 907-909
Sarcopte's scabiei, 582f, 583f
Sardas (efélides), 771
Sardas axilares (sinal de Crowe), 983f
Sardas na íris, exame de lâmpada (importância), 985f
Sarna em rede, 584f
Sarna encrustada (sarna norueguesa), 587
Sarna escondida, 18f
Sarna nodular, 589
Sarna norueguesa, 587
Sarnas difusas, 586f
SCC cutâneo, espalhamento, 827
SCC, presença, 826f
SCCIS, comparação, 821
Sebo, fator patogênico, 224
Seção longitudinal, 914f
Secura/fissura, 132f
Sedação, 178
Segmento inferior (cabelo), 914f
Seleção de biopsia, 1006
Sensibilização cruzada, 133
Sensibilização externa-interna, 575-576
Separação intraepidermal, 651f
Separação, onicólise, 962f
Separação, psoríase, 951f
Septicemia gonocócica, 416f
Septicemia meningocócica fulminante, 373
Septicemia meningocócica, manejo, 376f
Septicemia por *Pseudomonas*, manifestação cutânea, 370f
Shaving techniques, 352-353
Sicose da barba, 24f, 52f, 354, 354f
Sífilis adquirida não tratada, história natural, 397f
Sífilis congênita precoce, 403
Sífilis congênita tardia, 403, 403f
Sífilis latente, 402, 407
Sífilis precoce latente, diagnóstico, 402
Sífilis primária, 383-384, 398
Sífilis secundária, 6f, 20f, 30f, 70f- 72f, 383-384, 400
Sífilis terciária, 402
Sinais clínicos, 442
Sinais cutâneos, 688, 759
Sinais físicos, 375f
Sinais/sintomas iniciais, 259q, 277f, 587q, 700
Sinais/sintomas, evolução, 545f, 549f, 552f-553f, 556f
Sinal de caixa de fósforo, 121
Sinal de Crowe (sardas axilares), 983f
Sinal de Darier, 196, 212, 213f
Sinal de Hutchinson, 870f
Sinal de Leser-Trélat, 783, 990f
Sinal de Nikolsky, 360
Sinal de retração, 787f
Sinal pseudo-Hutchinson, condições, 973q
Síndrome artrite-dermatite, 415-417
Síndrome atípica de Sweet, 42f
Síndrome BCC nevoide (síndrome de Gorlin-Goltz), 808, 808f
Síndrome CREST, 36f, 703-707
Síndrome da degeneração folicular (alopecia cicatrizante centrífuga), 938, 938q
Síndrome da hipersensibilidade a fármaco, 580
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), 444-446
Síndrome da pele escaldada estafilocócica, 360-362, 717
Síndrome da pele excitada, 144
Síndrome da poliartropatia/prurido, 554
Síndrome da queda de pelos anágenos (LAS), 921
Síndrome da rubéola congênita, 552

Síndrome da telangiectasia nevoide unilateral, 912, 912f
Síndrome da tríade da oclusão folicular, 233f
Síndrome da unha amarela, 966-967
Síndrome de babuíno, 144
Síndrome de Baboon, 20f
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD), 998
Síndrome de Churg-Strauss (CSS), 722q, 723
Síndrome de Cobb, 900t
Síndrome de Cowden, 55f
Síndrome de Gardner (polipose adenomatosa familiar), 997-998
Síndrome de Gorlin-Goltz (síndrome nevoide BCC), 808
Síndrome de hamartomas múltiplo (doença de Cowden), 996
Síndrome de hipersensibilidade a dapsona (SHD), 645
Síndrome de Kasabach-Merritt, 896, 897f, 897t
Síndrome de Kawasaki (descamação), 12f
Síndrome de Klippel-Trnaunay, 902
Síndrome de Lígren, 721
Síndrome de Muir-Torre (MTS), 997
Síndrome de nevo B-K, 856
Síndrome de Osler-Weber-Rendu, 900t, 911
Síndrome de Ramsay Hunt, 484-485
Síndrome de Reiter (queratoderma blenorrágico), 60, 272, 273, 273f
Síndrome de Sézary, 840-842
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), 38f, 51f, 712, 714-719
Síndrome de Sturge-Weber (SWS), 902
Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda), 7f
Síndrome de Sweet atípica, mãos, 32f, 735f
Síndrome de verruga atípica, relação, 856
Síndrome do angioedema-eosinofilia episódico, 204
Síndrome do câncer colorretal não poliposo hereditário (SCCNPH), 997
Síndrome do choque tóxico (SCT), 566
Síndrome do escroto vermelho, 118
Síndrome do nevo atípico (SMA)
Síndrome do ovário policístico (PCOS), 928-930
Síndrome dos dois pés-uma mão, 496-497, 496f
Síndrome genitoanorretal, 409
Síndrome nevoide BCC, 808f
Síndrome paraneoplásica (SPN), 990
Síndrome PHACES, 894t
Síndrome vulvovaginal-gengival, 325
Síndromes de gene supressor de tumor, 989
Síndromes de hipersensibilidade, 710
Síndromes de infecção sexualmente transmitidas (IST), sinais/sintomas/causas, 387t
Síndromes de sobreposição, 696-697
Síndromes endócrinas, 979
Síndromes familiares de câncer, 990-998, 994t
Síndromes familiares múltiplas de câncer, 991f
Síndromes lupicas, perfil de anticorpo/manifestações cutâneas, 681f
Síndromes neurocutâneas, 900t
Síndromes neurológicas crônicas, 605
Síndromes paraneoplásicas cutâneas, 990
Síndromes pós-flebíticas, 122-129
Síndromes sistêmicas, 898-902
Síndromes vasculíticas, 724f
Sinergismo, 235
Sintomas abdominais, 564, 730-731
Sintomas articulares, 720, 731
Sintomas iniciais, 715
Sintomas oculares, 716
Sintomas prodrômicos, 553, 556, 717
Sintomas sistêmicos, 558
Siringoma, 800
Sistema autonômico, uso, 1
Sistema de diagnóstico padrão, uso, 219
Sistema de pontuação do hirsutismo de Ferriman-Gallwey, 927f
SK (sarcoma de Kaposi) africano endêmico, 908
SK (sarcoma de Kaposi) clássico, 907
SK, (sarcoma de Kaposi) contraste, 781
SK (sarcoma de Kaposi) epidêmico, 908
SK (sarcoma de Kaposi) relacionado com AIDS, 908
Sobreposição de síndromes, 706
Solas, 38-39
  inflamação crônica, 497f
  lesão papuloescamosa, 407f
Solas dos pés, lesões queratóticas, 824f
  solas, 270
Solução de Monsel (subsulfato férrico), 1002, 1004
Solução de terbinafina (garrafa com *spray* de solução de Lamisil a 1%), 539
Soluções/loções, 79
Solventes industriais cáusticos, diluição, 149
Solventes industriais, exposição, 132f
Soro do paciente, autoanticorpos (presença), 704t
Soro/crosta, 339f
Sorologia, 403-406, 437-438, 477, 605-606
Sororreversão, velocidade, 406f
SSM, distribuição, 863f
Staphylococcus aureus, 161f, 165f, 172, 258
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA), 342, 351f
STD, 388f, 390f-391f
Subdiagnóstico, 606
Subdivisão, 848
Subestágios, 915f
Subgrupos cutâneos, achados laboratoriais (comparação), 680t
Substâncias irritantes, contato, 172
Subtipos clínico-histopatológicos, 862-863
Subtipos clínicos, 437, 750-751
Subtipos clínicos de Moll e Wright, 276t
Suco de aipo, contato, 762f
Suco de lima, exposição, 762f
Sulco distal, ilustração, 947f
Sulcos, localização, 498f
Sulfametoxazol, trimetoprim (interação), 239
Sulfapiridina, uso, 645
Sulfazalazina, recomendações, 304q
Sulfonas, 645, 657
Superantígenos, 566
Superfície, 2, 203f
  de rolagem de peso, 460f
  em mosaico, 4f
  erosão, 356f
  papilomatosa, 420f
  plantar, características, 497f
  plantar, infecção escamosa crônica, 496-497
  pontos (cobertura), 849f

verruga comum, 457f
verrugas planas, 459f
Superfícies
anteriores, placas eritematosas violáceas, 975f
dorsais, 976f
lisas/rugosas, 776
Supervisão por médico, 817
Suplementos com ácido fólico, 287-290
Suporte emocional, 490
Suspensão de sulfeto de selênio 2,5%, 539
Suspensão oral de nistatina (Micostatin®), 530

T

Tacrolimus, 326, 367
recomendações de uso, 299q
Tamanho do tumor, 809, 850
profundidade do tumor, 825-826
Tampão de berço, 312
Tamponadores de odor da Johnson, impacto, 142
Tamponamento folicular, 683f
Taquifilaxia, 80
Tatuagens, *laser* (uso), 1017-1018
Taxa de sedimentação de eritrócito (TSE), 721
Taxa de transmissão, 435
Taxa mitótica, 873
Taxas de crescimento, 950
Taxas de recorrência, 436q, 961
Taxas de sobrevivência, alta dose de interferon-alfa adjuvante (impacto), 879
Tazaroteno (Tazora®c), 235-236, 746, 746q, 952
TCA, uso, 425-426
Tecido conectivo sublaminar, 637f
Tecido/crosta de granulação, 232f
Tecido de granulação excessiva, 1005
Tecidos subcutâneos, inchaço, 205
Técnica da lidocaína-salina gelada, 1002
Técnica de aplicação, 588
Técnica de cultura, 515f
Técnica de tecido fresco, 1014
Técnica de tratamento (5-FU), resultados, 816-818
Técnica ED&C, 1010
Técnicas de amostragem, 588
Técnicas de biopsia dermatológica, 1006t
Telangiectasia, 18, 688, 694, 702f, 703, 910-912
Telangiectasia/ataxia, 900t
Telangiectasia de angioma de aranha, 18f
Telangiectasia essencial generalizada, 912, 912f
Telangiectasia, extensão, 257f
Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), 911
Telangiectasia idiopática, 912
Telangiectasia induzida por esteroide, 85f
Telangiectasia macular eruptiva persistente (TMEP), 211, 214, 214f
Telógeno (repouso), 916
Tempo de vida *versus* exposição ao sol, 749
Terapia a *laser*, 430, 466
Terapia antimicrobiana, 340t
sistêmica, 367
Terapia antiviral, 403-406, 430, 442
Terapia aplicada ao paciente, 425
Terapia betalactâmica, 345
Terapia biológica, 306-308
Terapia cirúrgica, 331, 874
Terapia com banda larga de UVB, 752
Terapia com glicocorticoide, 931
Terapia com luz, 326, 330
Terapia com não betalactâmico, 345
Terapia cutânea total com feixe de elétron (TSEBT), penetração, 842
Terapia da 5-FU, alergia de contato, 818
orientações de duração, 818t
resultados, 817f
Terapia da infecção cervical, tratamento, 393t
Terapia de banda UVB larga, 752
Terapia de combinação, 297
Terapia de curto contato, 283
Terapia de primeira linha, 191-193
Terapia de radiação, cirurgia (inclusão), 789
Terapia do líquen plano cutâneo, 326
Terapia do líquen plano de membrana mucosa, 326
Terapia em casa de Goeckerman, uso de LCD, 280
Terapia farmacológica, 931
Terapia física, 699
Terapia hormonal, 221-223t
Terapia oral com fármacos antibióticos, 221-223t
Terapia queratolítica, 462-463
Terapia rotacional, 286-287, 297
Terapia sistêmica, 286-297, 659, 706-707, 909
Terapia sugestiva, 463
Terapia supressiva diária, 441
Terapia, reação Ide, 516
Terapia tópica, 75-76, 258, 282-286, 367, 487, 659, 768
Terapias administradas ao provedor, 425-427
Terapias, estudos (resumo), 292b, 292q
Terapias imunomoduladoras, 430
Teratogenicidade, 245-246
Terbinafina, 522-523, 539, 959
Terrorismo biológico, agentes (uso), 1019q
Testa, 239f, 871f
envolvimento difuso, 817f
Testagem
de fita, 90, 142, 144
genética, 911
processo em dois passos (CDC), 606q
Teste cutâneo com soro autólogo (ASST), resultados positivos, 193
Teste cutâneo, IgE (relação), 180
Teste cutâneo, uso, 140
Teste de anticorpo antinuclear (ANA), 677
Teste de anticorpos de peptídeo cíclico citrulinado (CCP), 676-677
Teste de DNA (teste HPV-DNA), 424
Teste de esforço, 197f
Teste de faixa de lúpus (LBT), 689
Teste de fita, 142, 144, 148, 150, 152f
resultado/manejo (relevância), 153
Teste de lúpus em banda (TLB), 689
Teste de tração, 917
Teste de uso, 148
Teste do ponto de dimetilglioxima, 144
Teste epicutâneo de uso rápido de camada fina (T.R.U.E.), 150
Teste HSV, indicações, 438
Teste radioalergossorvente (RAST), uso, 140, 207
Testes biológicos moleculares, 418
Testes com aglutinação de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA), 405
Testes com autoanticorpos, 675t
Testes de alérgenos, consideração, 187
Testes de anticorpo, 697

Testes de *clip* (exame de fio de cabelo), 917
Testes de primeira ordem, 676-677
Testes de segunda ordem, 677
Testes de vias fechadas, 149
Testes diagnósticos, 569
  de anticorpo, 674
Testes hormonais, tempo, 240
Testes laboratoriais, 187-189, 210, 528
  de pesquisa do tecido conjuntivo, 676-677
Testes negativos, 153
Testes opcionais, 526q
Testes para clamídia, 409
Testes provocativos, 180
Testes quantitativos, 405
Testes RPR, relação, 405
Testes sorológicos de acompanhamento, frequência, 407
Testes sorológicos de tipo específico, 438
Testes sorológicos reativos, interpretação, 404f
Testes sorológicos tipo específicos, 438
Testosterona, androgênio, 927
Tetraciclina, 237, 646
Tiamina, 624
Tinea amiantacea, 312-314
Tinea barbae, 518f
Tinea barbae, barba, 24f
Tinea capitis, 13f, 514, 516t
Tinea corporis, 7f, 29f, 53f
Tinea cruris, 499f, 508f
Tinea gladiatorum, 504-505
Tinea incognito, 36f, 61f, 88, 508f
Tinea pedis (pé de atleta), 7f, 14f, 495
Tinea pedis interdigital (infecção de dedo do pé), 495-496, 495f
Tinea pedis vesicular aguda, 496-497
Tinea, psoríase (contraste), 956
Tinea/psoríase, mau diagnóstico, 822f
Tinea tonsurans, couro cabeludo, 29f, 63f
Tinea unguium, 956
Tinea versicolor, 12f, 26f, 46f, 70f, 537-540
Tioguanina, recomendações, 301q
Tipagem viral, biopsias embebidas em parafina (uso), 424
Tipo clínico, 772t, 803-808
Tipo crateriforme, 790
Tipo dermatite seborreica, 515
Tipo eczematoso, 750
Tipo eritema multiforme, 750
Tipo hemorrágico, 750
Tipo histológico, 809-810
Tipo papulovesicular, 750
Tipo placa, 750
Tipo pustular, 515
Tipos A/B, manifestações clínicas, 766t
Tipos cutâneos, 747t
Tipos dermatoscópicos, 888t, 889t
Tipos papulares, 750
Tipos raros, 870
Tiramina, conteúdo alimentar, 216q
Tiroidite de Hashimoto, 188
Título de antiestreptolisina O, presença, 340
Topografia dérmica, 950f
Tórax, 66-71 334f, 788f
Toxicidade (aumento), medicações (impacto), 290q
Toxicidade da amiodarona, 763f
Toxicidade hematológica, fatores de risco, 289q
Toxicidade pulmonar, metotrexato (impacto), 291
Toxicologia hematológica, fatores de risco, 289q
Toxina botulínica (Botox), 1018
Toxina epidermolítica, 360
Toxinas esfoliativas de *Staphylococcus aureus*, 360
Trabalho diagnóstico inicial, 874
Traconazol, 539
Transmissão assintomática, 436
Transmissão sexual, 399f
Tratamento ambulatorial, 392t
Tratamento com fármacos antibacterianos/antibióticos/anti-inflamatórios tópicos, 221-223t
Tratamento com vitamina A, 547
Tratamento da acne, 220f, 226-234
Tratamento da paroníquia aguda, 953
Tratamento da psoríase difusa/espessa de couro cabeludo, 286
Tratamento de acne, 242
Tratamento de doença sistêmica, 216
Tratamento de longo prazo, 237
Tratamento definitivo, 129
Tratamento do centro da queimadura, 719
Tratamento do LSA, 330
Tratamento do parceiro, 527
Tratamentos, estágios I/II, 841q
Tratamentos, estágios III/IV, 841q
Tratamento hormonal, 240-243
Tratamento intensivo de curto prazo, 177q
Tratamento LSA, 331
Tratamento médico, 879
Tratamento oral, 539-540
Tratamento oral com fármaco retinoide, 221-223t
Tratamento profilático, 852
Tratamento retinoide tópico, 221-223t
Tratamento tópico, 471, 539, 746
Trato gastrointestinal, escleroderma, 703
Trato respiratório, 719
Trauma, 948f, 962-966
Treponema pallidum, 385, 397, 403
Tretinoína (Retin-A®), uso, 235, 746, 774
Tretinoína tópica, tratamento (impacto), 746q
Triagem, 871
Triagem de anticorpo antinuclear (ANA), 674
Triazóis, uso, 523
Trichophyton tonsurans, 510-516
Trichophyton verrucosum, 509f
Tricodiscomas, 998
Tricograma (arrancar cabelos), 917
Tricomicose, 946
  axilar, 946f
Tricotilomania (TTM), 30f, 64f, 936-937
Trimetoprim, 239
  impacto, 576f
Trimetoprim/sulfametoxazol (bactrim/septra), impacto, 593
Tríplice resposta de Lewis, 185
Triptase sérica, uso, 569
Troca de plasma, 719
Trombose de veias profundas, contraste, 342-343
Trombose venosa profunda (TVP),celulite (contraste), 342-343
Tronco, 66, 68f, 70f, 71f
TS, diagnóstico, 989
TSEBT, penetração, 842
Tuberoesclerose (epiloia) (TE), 770, 987-989
Tumor de Buschke-Löwenstein, 831
Tumor de ducto lacrimal, 800
Tumor nodular, telangiectasia (inclusão), 810f
Tumor vascular, 891-892
Tumores cutâneos, 984, 997, 1014f

Tumores da unidade da unha, 970t
Tumores de fase de crescimento radial, 872
Tumores em fase de crescimento vertical, 873
Tumores em fase radial de crescimento, 872
Tumores em forma de abóbada, 839f
Tumores internos, 997
Tumores renais, prevalência, 998
Tumores sebáceos, aparência, 997
Tumores, PUVA (impacto), 285

U

Úlcera profunda, tumor nodular, 805f
Úlcera, textura levantada, 412f
Ulceração, 665-670, 873, 875
  de mucosa, 654f
  genital, diagnóstico diferencial, 386t
  ocorrência, 125f
  predominância, 665q
  venosa, 122-129, 127t
Úlceras arteriais de perna, diagnóstico diferencial, 125q
Úlceras, base purulenta, 399f
Úlceras denteadas, ocorrência, 251f
Úlceras genitais, 385-395
Úlceras hematológicas na perna, diagnóstico diferencial, 125q
Úlceras lineares, 251f
Úlceras linfáticas nas pernas, diagnóstico diferencial, 125q
Úlceras metabólicas da perna, diagnóstico diferencial, 125q
Úlceras neoplásicas da perna, diagnóstico diferencial, 125q
Úlceras por herpes, STD, 388f
Úlceras, tratamento, 893
Úlceras traumáticas das pernas, diagnóstico diferencial, 125q
Úlceras venosas
  na perna, 124-129
Ultravioleta A (UVA), 741, 748t
Ultravioleta B (UVB), 284, 742
Ultravioleta C (UVC), 742
Umbilicação, 467f
Umidade, diminuição (impacto), 172
Unhas, 275, 325, 951-952f, 957f, 960q, 964, 966
Unhas brancas, mudanças, 969t
Unhas de Terry, 968
Unhas em colher, 967
Unhas em pinça (curvatura), 966
Unidade de ponta de dedo (FTU), 79
Uretrite, 413-418, 564
Uretrite gonocócica, uretrite não gonocócica (comparação), 417t
Uretrite não gonocócica (UNG), 417-418
Uretrite persistente, 384
Uretrite recorrente, 384
Urina cor de vinho, 756-758
Urticária, 11q, 181, 574, 688
Urticária à água, 199
Urticária à pressão, 196
Urticária aguda mediada por complemento, 186-187
Urticária ao calor, 199
Urticária ao frio adquirida secundária, 198-199, 199f
Urticária coexistente, 200q
Urticária colinérgica, 11f, 197
Urticária crônica (UC), 188-190
Urticária crônica relacionada com a tireoide, diretrizes de avaliação, 190q
Urticária crônica, configuração/intensidade (similaridade), 188f
Urticária crônica, histamina (circulação), 185
Urticária física, 186, 194-199
Urticária imunológica de contato, 207
Urticária induzida por não IgE, 574
Urticária não imunológica de contato, 187, 207
Urticária não induzida por IgE, 574
Urticária papular, 621, 621f
Urticária pigmentosa (UP), 11f, 211-212
Urticária por vibração, 199
Urticária primária adquirida ao frio, 198
Urticária solar, 199
Urticária superficial, variação de cor, 184f
Uso de tretinoína, gravidez (contraste), 746
Uso de tretinoína, relação, 746
Ustekinumab (Stelara®), 308
UVA, 741
UVB de faixa estreita (NB-UVB), 270, 284, 292, 742, 768
UVB/PUVA, comparação, 292
UVC, 742

V

V2, envolvimento, 903f
Vacinas, 306, 342-343, 424, 477-478, 487, 545, 552, 607
Vagina, líquen escleroso e atrófico, 328f
Vaginose bacteriana, 391f, 524
Valaciclovir (catapora), 474-478
Valaciclovir (Valtrex®), 488
Variantes do melanoma, 870
Varicela (catapora), 34f
Varicela congênita, 477-478
Varicela materna, 477
Varicela neonatal, 477-478
Varicela, presença, 477f
Varíola, 1022, 1022f
Varíola (varicela), 9f, 10f, 474-476
Vasculatura, 1
Vasculite associada a anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos, 726
Vasculite crioglobulinêmica essencial, 722q
Vasculite cutânea de pequenos vasos, avaliação (testes), 729q
Vasculite de grandes vasos, 722, 722q
Vasculite de pequenos vasos, 722, 722q, 726-733
Vasculite de vasos de tamanho médio, 722, 722q
Vasculite não infecciosa, categorias, 722q
Vasculite necrosante, sinais clínicos, 726t
Vasculite por hipersensibilidade, 723, 727-729
Vasculite urticarial (VU), 209-210
Vasculitides, envolvimento de orgão (comparação), 723t
Vasos arborizantes, 881f
Vasos, dilatação, 910
Vasos negros trombosados, 456f
Vasos superficiais, presença, 849f
Veias, cirurgia, 129
Veias varicosas, 126
Veneno de hera, 55f, 487
  pernas e, 48f
Verruga atípica familiar, 857
Verruga de base larga, 421f
Verruga periunguinal, 970f
Verrugas, 48f
Verrugas achatadas, 61f
Verrugas anais, 20f, 452f
  baseadas na borda, 422f
Verrugas anais alargadas, 422f
Verrugas cervicais, 395

Verrugas comuns, 457-458
Verrugas confluentes, 395f
Verrugas digitais, 458
  filiformes, 458f
Verrugas do meato, 395
Verrugas em mosaico, 461f
Verrugas filiformes, 458, 458f
Verrugas genitais, 419-427
Verrugas negras, 460
Verrugas papulares, podofilina (aplicação), 426f
Verrugas peri-inguinais, 462f, 464
Verrugas planas, 5f, 459
Verrugas plantares, 460-463
Verrugas recalcitrantes
Verrugas subinguinais, 464
Verrugas uretrais, 395
Verrugas vaginais, 395
Verrugas venéreas, 395
Vértice careca, excisão elíptica anterior-posterior, 924
Vesícula superior, ruptura, 650f
Vesícula umbilicada, 470f
Vesiculação, 108f, 762f
Vesículas, 10q, 10f
  aparência, 642f, 753f
  bolhas e, apresentação, 138f
  formação de EM, 715f
  pápulas, 584, 584f
  placas vermelhas, 662f
  por herpes, 388f
  predominância, 665q
  simétricas, 643f
  tamanho (variação), 475f, 480f
Vestimenta, impacto, 95f
Via da doença meningite, 374f
Vias aéreas superiores, obstrução, 205
Vinagre de maça, 458, 463
Vincos palmares hiperlineares, 170, 170f
Virilha, 40, 40f, 499-501
  problema de tratamento, 508f
Virilização, 926, 926q
Vírus de herpes simples tipo 1, infecção, 435
Visita inicial, 225
Vitaminas, uso, 129
Vitiligo da infância, 766
Vitiligo, 764-769, 765f
  achados, 766
  tratamento, 767-768
Vulva, 72f-73f, 115f, 328f, 862f
Vulvovaginite, 524
Vulvovaginite monilial, 525-528

W

Workup, 704b

X

Xampus, 315
Xantelasma, 981-982, 981f
Xantomas eruptivos, 980-982, 982f
Xantomas planos, 981f-982
Xantomas tendinosos, 982
Xantomas tuberosos, 982, 982f

Z

Zona da membrana basal, 638
Zona queratogenosa (unha), ilustração, 947f
Zóster agudo, dor (associação), 481
Zóster ilioinguinal, 485f
Zóster oftálmico, 483f-486
Zóster sacral, 485, 485f
Z-sorbé, uso, 142