



 MEDCEL | AFPA
EDUCACIONAL

EXTENSIVO

CLÍNICA MÉDICA
Dermatologia



Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues
Lorrana Luyse dos Anjos Assis
Daniel Cruz Nogueira



E-BOOK

DERMATOLOGIA NORMAL

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti



De que forma as **lesões** elementares têm papel **fundamental** na **propedêutica dermatológica?**

1.1 DA ANATOMIA À FISIOLOGIA

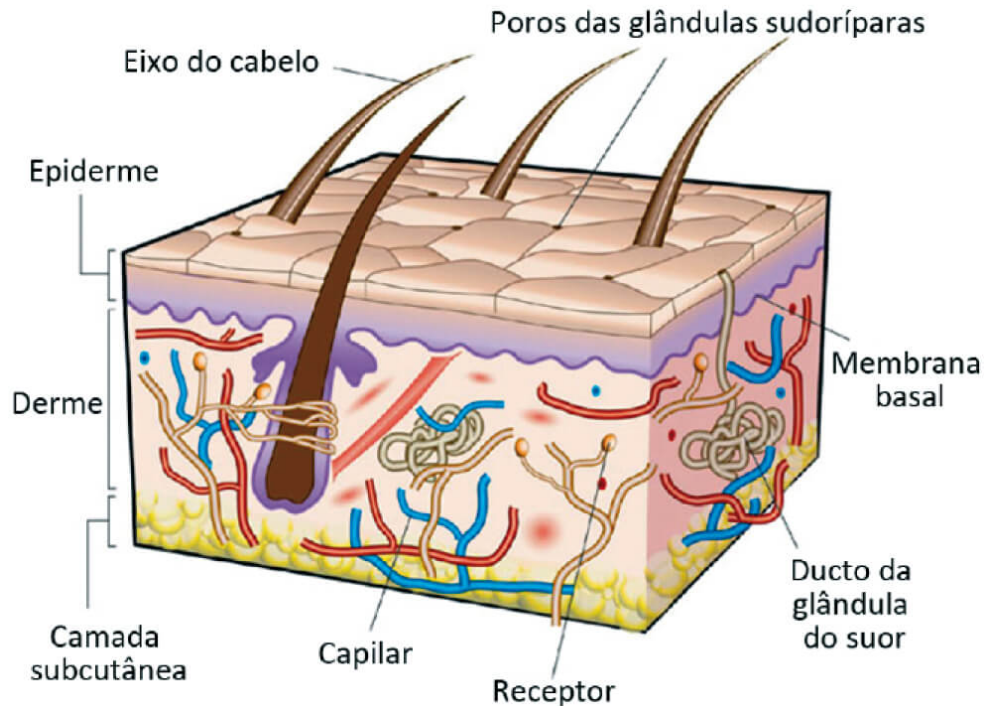
1.1.1 Introdução

Longe de ser um tratado para esses temas, neste capítulo são consideradas informações relevantes que aparecem com maior frequência em questões de concursos médicos.

1.1.2 Histologia e fisiologia

A pele divide-se em 3 camadas distintas, sendo a epiderme de origem embrionária ectodérmica, e a derme e o subcutâneo de origem mesodérmica. Os melanócitos são derivados de células da crista neural.

Figura 1.1 - Principais estruturas da pele



1.1.2.1 Epiderme

A epiderme é um epitélio escamoso pluriestratificado, formado basicamente por queratinócitos que vão se maturando e diferenciando, gerando, assim, as 4 camadas que a compõem. Nela, 95% das células são queratinócitos, e os 5% restantes são melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel.

As camadas que compõem a epiderme são: basal, a mais profunda; espinhosa ou de Malpighi, logo acima da basal; granulosa, a penúltima; córnea, a mais externa/superficial.

A seguir, detalhamos cada uma delas:

1. Camada basal (ou germinativa): composta por células colunares ancoradas à membrana basal. A maturação das células epidérmicas consiste na transformação das células colunares da camada basal em células achatadas e queratinizadas na córnea. O tempo que uma célula leva a partir

da formação na camada basal, por meio de divisões mitóticas, até chegar ao desprendimento final na camada córnea é de 63 dias em média, processo chamado de *turnover* celular epidérmico. Em algumas doenças, como a psoríase, esse *turnover* fica reduzido para 4 a 5 dias (doença hiperproliferativa). As células da camada basal ficam aderidas à derme por hemidesmossomos (Figura 1.2), que se encontram na zona da membrana basal (na lâmina lúcida);

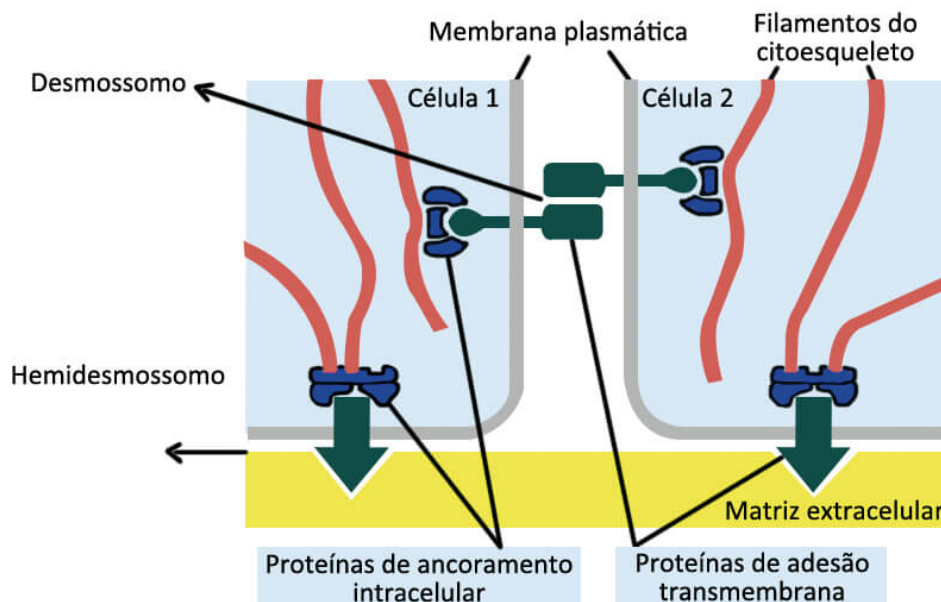
2. Camada espinhosa (ou de Malpighi): recebe esse nome porque é nela que ficam mais evidentes as pontes intercelulares, como se fossem espinhos, responsáveis pela adesão entre os queratinócitos, chamadas desmossomos (Figura 1.2) ou *gap junctions*. Integrinas é o nome geral que se dá às moléculas de adesão entre os queratinócitos que compõem os desmossomos; eles são compostos por moléculas intraplacas, transmembrânicas e os tonofilamentos. Estes, por sua vez, ancoram os filamentos intermediários, que são estruturas proteicas (queratinas). Quando essas aderências são quebradas, aparecem bolhas, como no pênfigo e na epidermólise bolhosa; na epiderme, diferentes pares de queratina são produzidos conforme as células se diferenciam em direção à superfície: queratinas 5 e 14 são expressas na camada basal, e 1 e 10, na camada espinhosa. Existe, ainda, entre as células, o “cimento celular”, composto de glicolipídios e glicoproteínas, chamado glicocálice, que aumenta a aderência entre as células;

3. Camada granulosa: é denominada dessa forma porque nela são mais visíveis os grânulos de querato-hialina que serão liberados envolvendo as células epidérmicas e gerando, assim, a corneificação. Também se encontram no citoplasma dessas células os grânulos lamelares, responsáveis por parte do manto lipídico da pele (Figura 1.4);

4. Camada córnea: os queratinócitos dessa camada chamam-se corneócitos, e perderam o núcleo e as organelas citoplasmáticas. Aqui as células ficam fortemente ligadas por pontes de sulfeto e querato-hialina; além disso, grânulos lipídicos cobrem as membranas celulares, e tudo isso confere

uma capacidade de 98% de retenção de água, uma importante função cutânea. Outra função destacada que acontece na epiderme é a conversão da luz solar em vitamina D. Principalmente na pele espessa, há camada lúcida (que é diferente de lâmina lúcida), vista entre a camada granulosa e a córnea, que possui células claras (assim chamadas pela digestão das organelas e do núcleo sofrida por enzimas lisossômicas) e grande quantidade de filamentos de queratina. Além das camadas celulares principais, existem algumas figuras celulares isoladas.

Figura 1.2 - Mecanismos de adesão dos queratinócitos



Os desmossomos são as estruturas que formam as pontes intercelulares, também conhecidas como *gap junctions*.

Figura 1.3 - Visão microscópica da camada espinhosa da epiderme – coloração hematoxilina-eosina

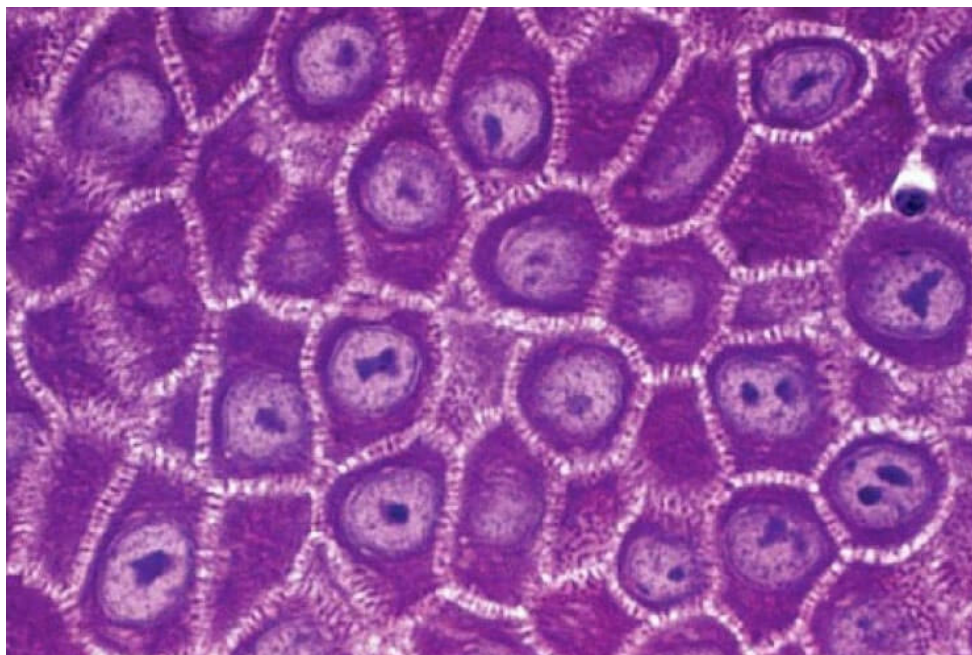


Figura 1.4 - Padrão estrutural “em tijolos e cimento” da epiderme

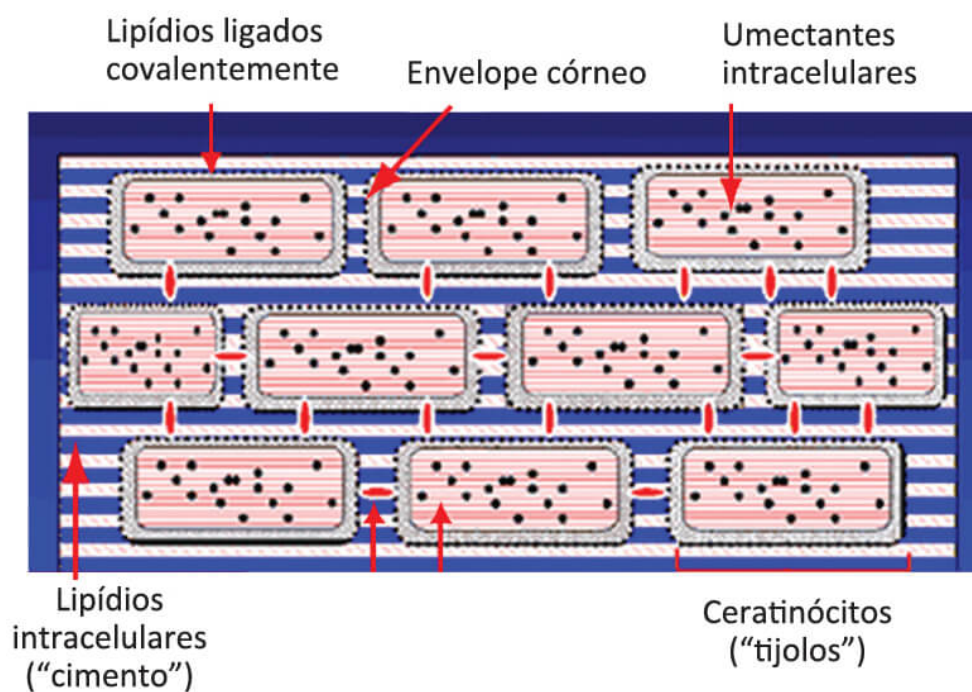
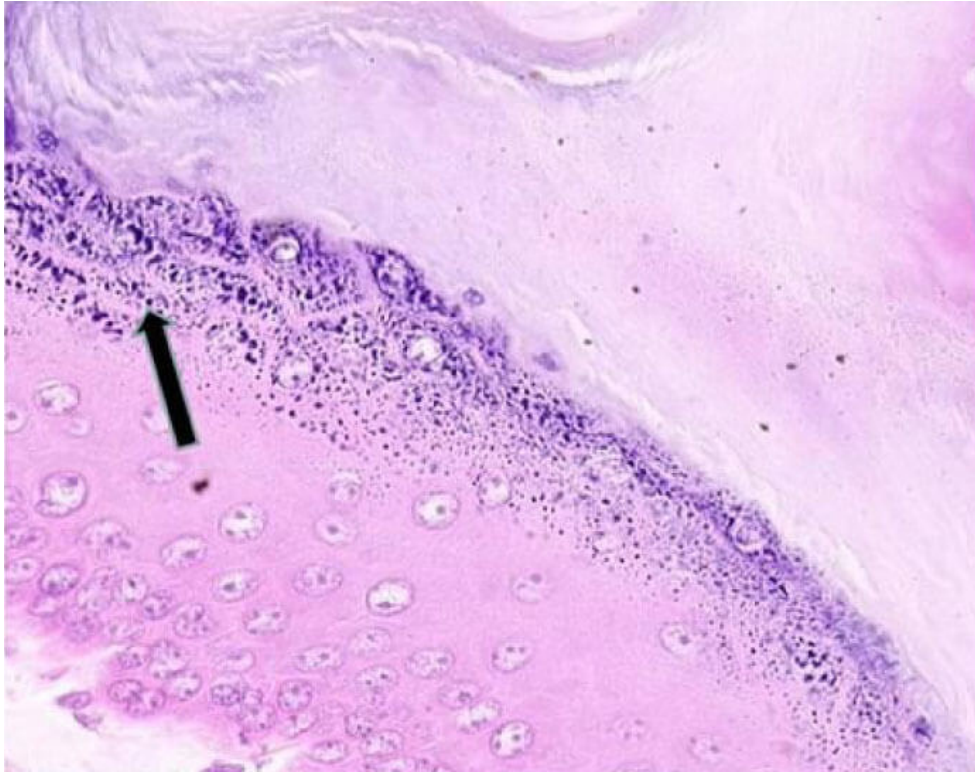


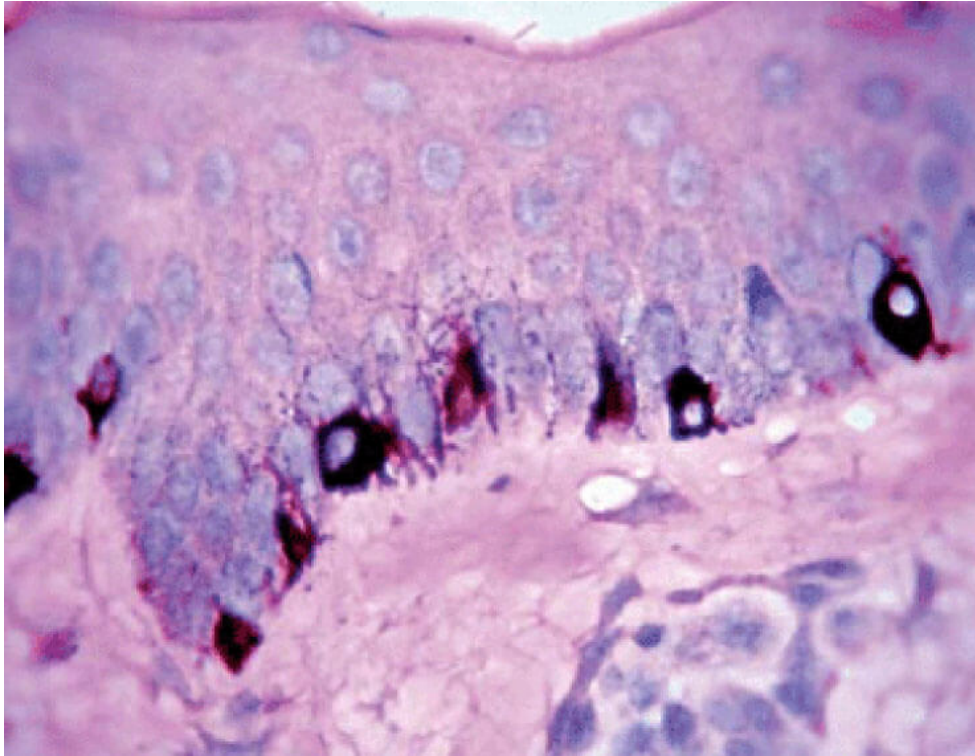
Figura 1.5 - Visão microscópica da camada granulosa da epiderme – coloração hematoxilina-eosina



São figuras celulares importantes na epiderme:

- 1. Melanócitos:** são derivados da crista neural e residentes na camada basal, onde produzem a melanina e a distribuem para cerca de 30 queratinócitos. O substrato para a elaboração da melanina é a tirosina pela tirosinase, enzima estimulada pelos raios ultravioleta. Todos os humanos têm o mesmo número de melanócitos, porém os afrodescendentes têm maior produção de melanina, ao passo que os albinos, nenhuma produção;
- 2. Células de Langerhans:** derivam de monócitos oriundos da medula óssea que residem na camada espinhosa, sendo apresentadoras de antígenos para os linfócitos T, desenvolvendo importante papel em quadros alérgicos e na imunidade celular;
- 3. Células de Merkel:** residem na camada basal; são queratinócitos modificados que assumem atividades neurossensoriais táteis.

Figura 1.6 - Melanócitos dispostos na epiderme – coloração Giemsa



Fonte:

Fisiopatologia do melasma, 2009.

1.1.2.2 Derme

A derme é um tecido conjuntivo denso, praticamente acelular, composto sobretudo de colágeno (maior parte tipo I – 80%), elastina e glicosaminoglicanos. Essas fibras colágenas e elásticas oferecem proteção mecânica de barreira e mantêm a coesão da epiderme. Além disso, a derme abriga os apêndices cutâneos (Quadro 1.1). A derme divide-se em:

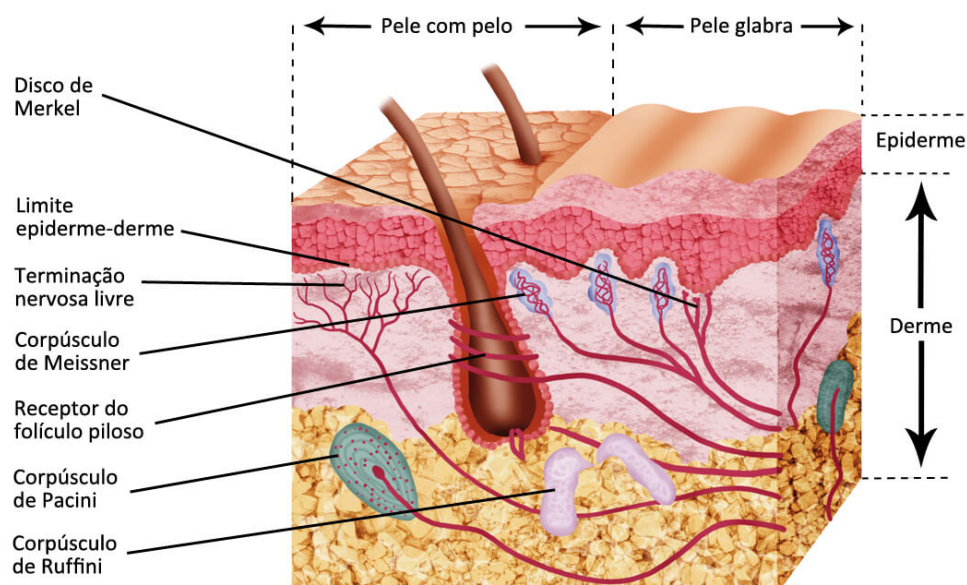
1. Papilar: é a porção mais superficial, que se apresenta como “dedos” (papilas) que invadem a epiderme. Nela estão a lâmina basal, que suporta a última camada da epiderme, figuras celulares (mastócitos, macrófagos e fibroblastos) e estruturas sensoriais;

2. Reticular: apresenta poucas células e é composta, basicamente, pelo tecido conjuntivo amorfo (colágeno e fibras

elásticas).

Fazem parte da derme, ainda, as estruturas vasculares (capilares que formam o plexo profundo junto à hipoderme e o superficial na derme papilar), fibras musculares do folículo piloso e nervos que interagem com receptores sensoriais (de Meissner, responsáveis pelo tato, de Vater-Pacini, responsáveis pela pressão, de Ruffini, responsáveis pela sensação térmica de calor, e de Krause, responsáveis pelo frio – Figura 1.7).

Figura 1.7 - Receptores sensoriais na pele: destacam-se os de Meissner, de Pacini e de Ruffini



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

#IMPORTANTE

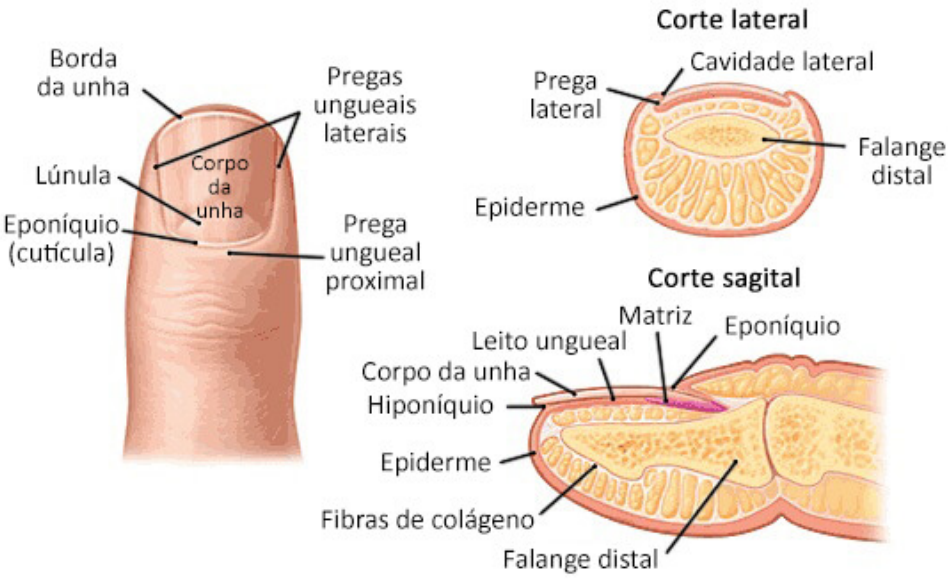
Os receptores sensoriais de Meissner são responsáveis pelo tato, os de Vater-Pacini, pela pressão, os de Ruffini, pela sensação térmica de calor, e os de Krause, pelo frio.

Quadro 1.1 - Apêndices cutâneos abrigados pela derme

Folículo piloso	Fonte de regeneração epidérmica no caso de lesões profundas da pele (revestido por epitélio escamoso estratificado); o número de folículos é definido na fase embrionária e não aumenta durante a vida (uma vez destruído, não é possível a sua regeneração)
Glândulas sebáceas	Produzem o <i>sebum</i> (mistura de colesterol e ácidos graxos), que serve como proteção antibacteriana e hidratação da pele. São ligadas aos folículos pilosos, onde liberam a secreção, e do tipo holócrina, ou seja, toda a porção celular da glândula é excretada com o <i>sebum</i> . Estão presentes em todo o tegumento, exceto na região palmoplantar

<p>Glândulas sudoríparas</p>	<p>Écrinas: localizadas na transição da derme e hipoderme em toda a pele corpórea, sua principal função é a regulação térmica pelo resfriamento da sudorese. Desembocam diretamente na superfície epidérmica, onde liberam de 0,5 a 10 L de suor por dia (água + cloreto de sódio + ureia + lactato + amônia). O estímulo colinérgico aumenta a sua atividade</p> <p>Apócrinas: encontradas apenas nas regiões anogenitais e axilares, desembocam nos folículos pilosos, onde liberam a secreção composta por proteínas, carboidratos e íons férricos, metabolizados por bactérias, provocando o odor característico do suor. Só passam a funcionar na puberdade</p>
<p>Unhas</p>	<p>Formadas pela matriz que se situa na porção proximal e que é responsável pelo constante crescimento, formam a lâmina ungueal, composta de queratina e que se situa sobre o leito ungueal. Distalmente à matriz, situa-se a lúnula. Além disso, há o eponíquio ou a cutícula, uma dobra de pele na porção proximal da unha, o perioníquio, que é a dobra de pele nos lados da unha, e o hiponíquio, que é uma fixação entre a pele do dedo e a porção distal da unha</p>

Figura 1.8 - Estruturas da unha



Quadro 1.2 - Comparação entre os principais tipos de glândulas

	Sebáceas	Sudoríparas écrinas
Localização	Toda a pele, exceto palmas e plantas	Toda a pele, incluindo palmas e plantas
Desembocadura	Folículo piloso	Direto na superfície
Ducto	Epitélio escamoso	Epitélio cuboide
Secreção	Espontânea	Contração de fibras mioepiteliais
Composição	Ácidos graxos, ceramidas e triglicérides	Água, sais minerais, ureia e lactato

1.1.2.3 Hipoderme

A hipoderme fornece a proteção mecânica e o isolamento térmico, além de ser fonte de armazenamento energético na forma lipídica. Contém o maior plexo vascular que nutre a pele e é composta por grupos de adipócitos, formando ácinos lobulados separados por septos fibrosos. Em processos inflamatórios denominados paniculites, é importante diferenciar se a inflamação é predominantemente septal ou lobular.

1.2 LESÕES ELEMENTARES

O vocabulário empregado no meio dermatológico é fundamental para atingir o diagnóstico, pois as síndromes e as doenças dermatológicas são classificadas de acordo com a lesão elementar. Por isso, o primeiro passo para aprender

Dermatologia é ter o conhecimento da nomenclatura utilizada na descrição dos achados no exame dermatológico. Esta parte aborda essas informações propedêuticas e saber as lesões elementares é fundamental para dominar a Dermatologia.

#IMPORTANTE

O principal ponto de corte do tamanho das lesões é sempre de 1 cm – por exemplo, pápula < 1 cm e nódulo > 1 cm.

Didaticamente, podemos agrupar as lesões dermatológicas nos grupos discutidos a seguir.

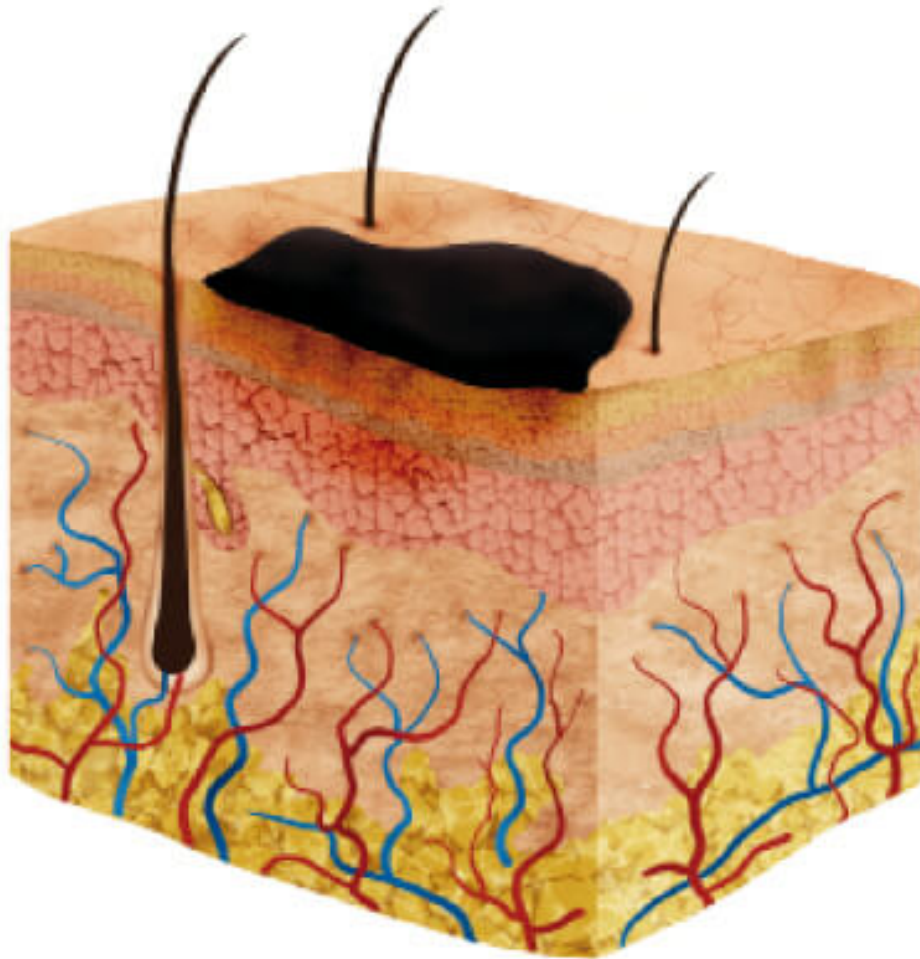
1.2.1 Lesões planas

Constituem, na maioria, mudanças na tonalidade, sem alteração do relevo.

1.2.1.1 Mácula e mancha

Mácula é uma lesão plana, de 0,5 a 1 cm, sem alteração de relevo ou de textura, apenas mudada na coloração (qualquer tonalidade mais clara ou escura do que a pele normal); a mancha teria as mesmas características, porém maior do que 1 cm. A mácula pode ser eritematosa, devido à vasodilatação; acastanhada, em razão da melanina; arroxeadada, pelo extravasamento de sangue etc.

Figura 1.9 - Mácula



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

1.2.1.2 Poikilodermia

Área delimitada em que são encontradas atrofia discreta, hiperpigmentação acastanhada e telangiectasias. Acomete predominantemente o pescoço e a face de forma simétrica, poupando a área encoberta pelo mento, sendo sua ocorrência associada a predisposição genética, exposição cumulativa ao sol, processo de envelhecimento e fatores hormonais.

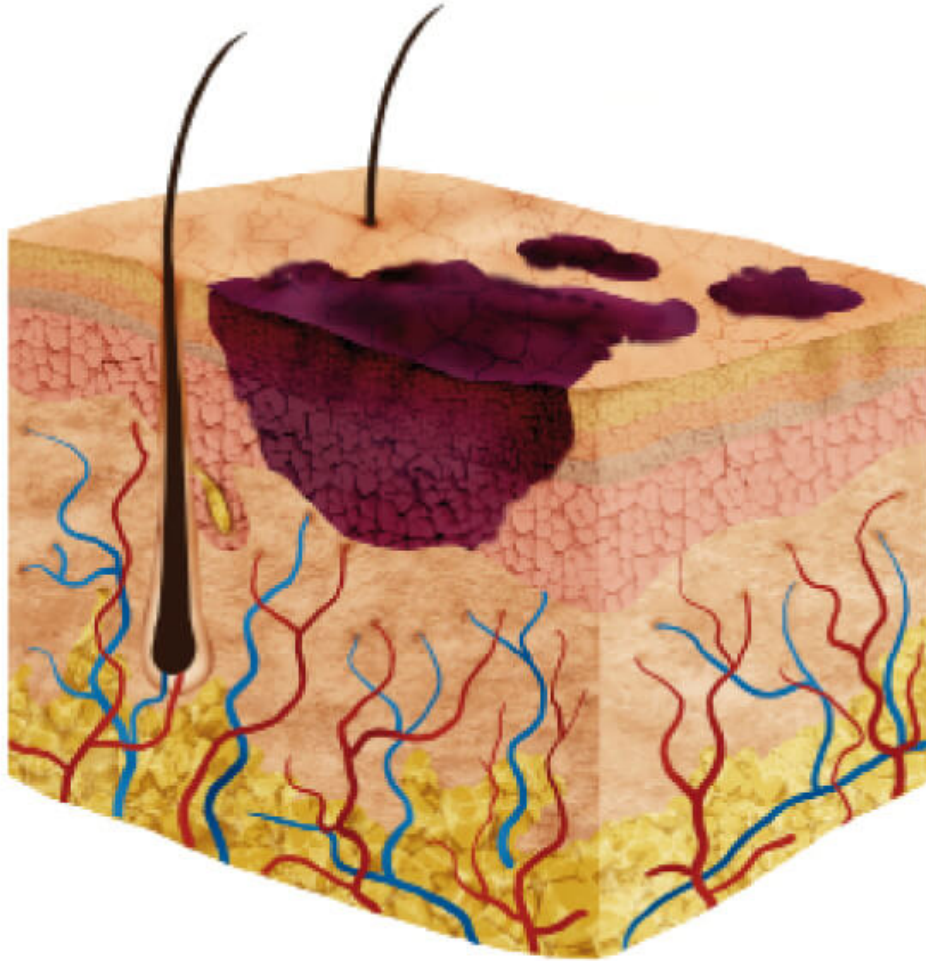
Figura 1.10 - Poikilodermia



1.2.1.3 Equimoses

Manchas causadas pelo extravasamento de sangue/hemácias, violáceas, sem alteração de volume.

Figura 1.11 - Equimoses e púrpuras



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

1.2.1.4 Petéquia

Uma equimose puntiforme (1 a 2 mm) que não desaparece à digitopressão.

Figura 1.12 - Petéquias isoladas e agrupadas



1.2.1.5 Púrpura não palpável

Nome genérico que se dá às manchas por extravasamento de hemácias, englobando as equimoses e as petéquias citadas.

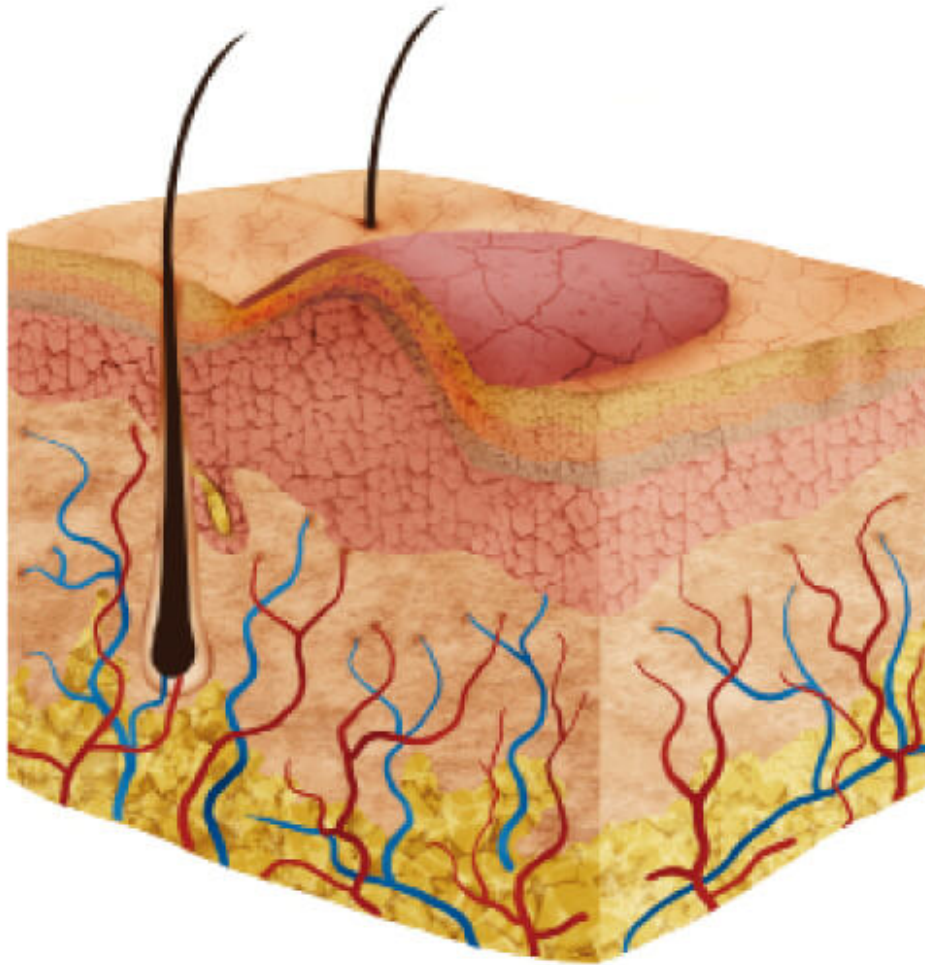
1.2.2 Lesões elevadas

Apresentam algum grau de elevação do relevo, assumindo formas diferentes.

1.2.2.1 Pápula

Lesão elevada (palpável), circunscrita, pequena, de 0,5 a 1 cm de diâmetro, que pode estar apenas na epiderme (como uma verruga) ou na derme (como um nevo melanocítico).

Figura 1.13 - Pápula

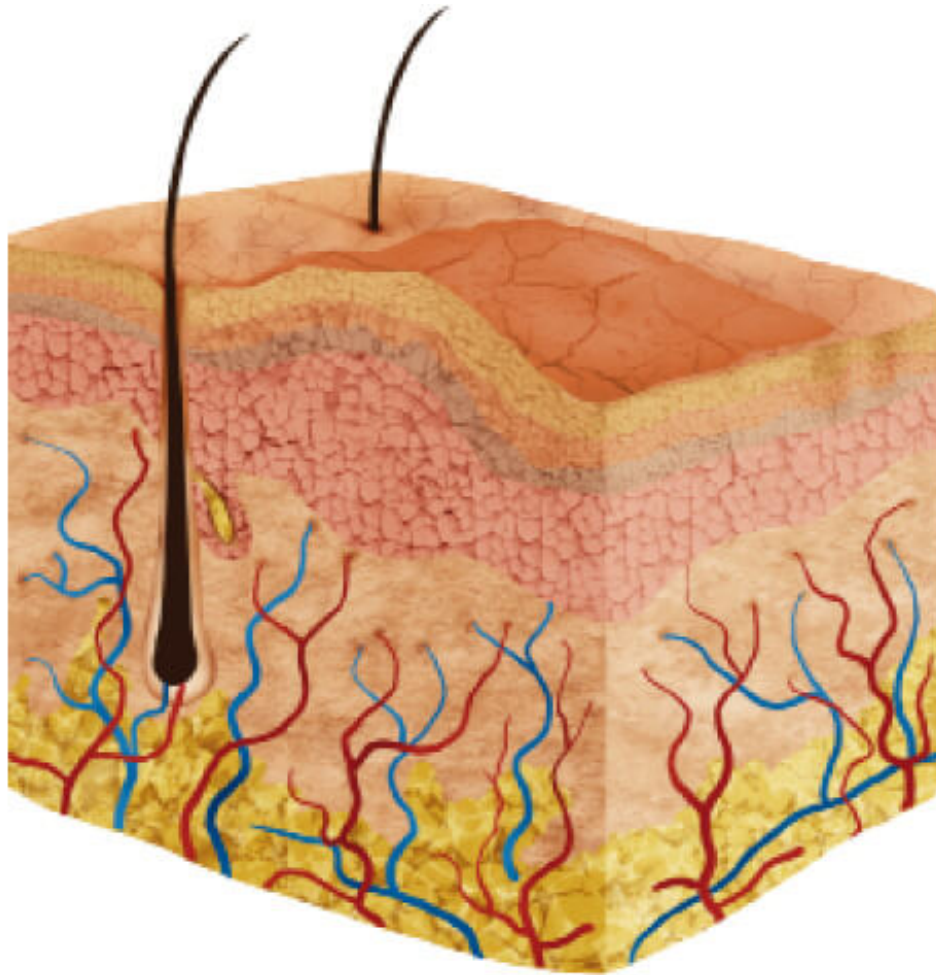


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

1.2.2.2 Placa

Quando uma lesão elevada assume tamanho maior do que 1 cm, sem, no entanto, ser circunscrita/arredondada. Seria o equivalente da mancha, porém com alteração do relevo e da textura. As margens são bem demarcadas.

Figura 1.14 - Placa

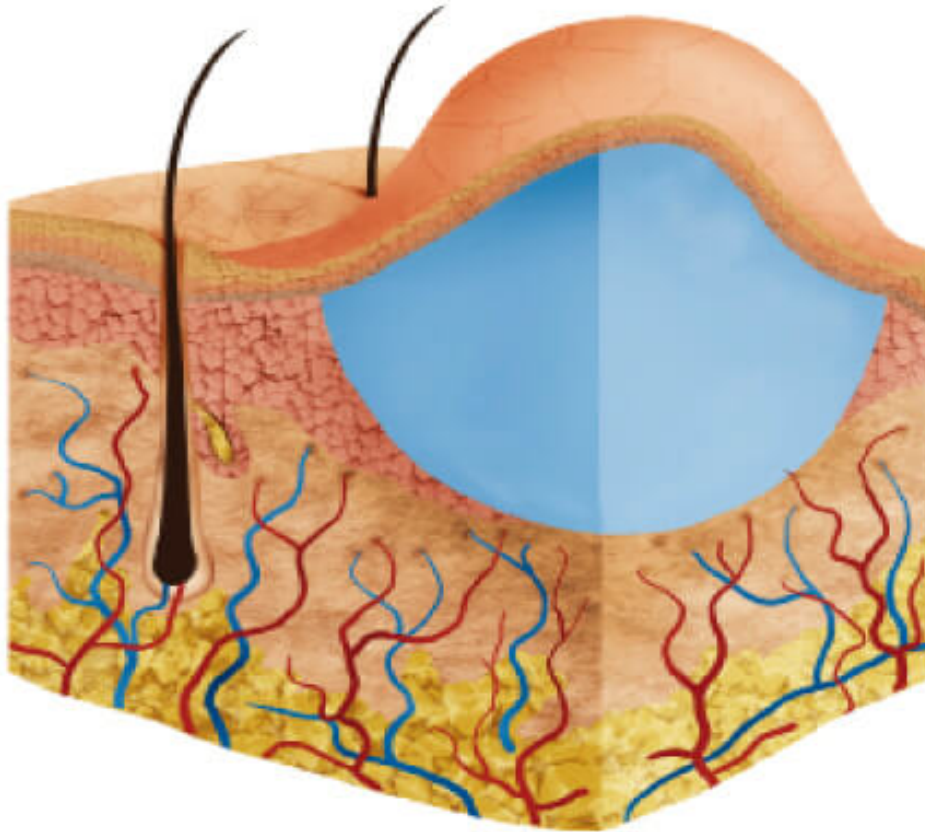


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

1.2.2.3 Nódulo

Lesão maior do que 1 cm, podendo ser elevada ou palpável, assumindo aspecto tumoral circunscrito. As margens são pouco demarcadas.

Figura 1.15 - Nódulo



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

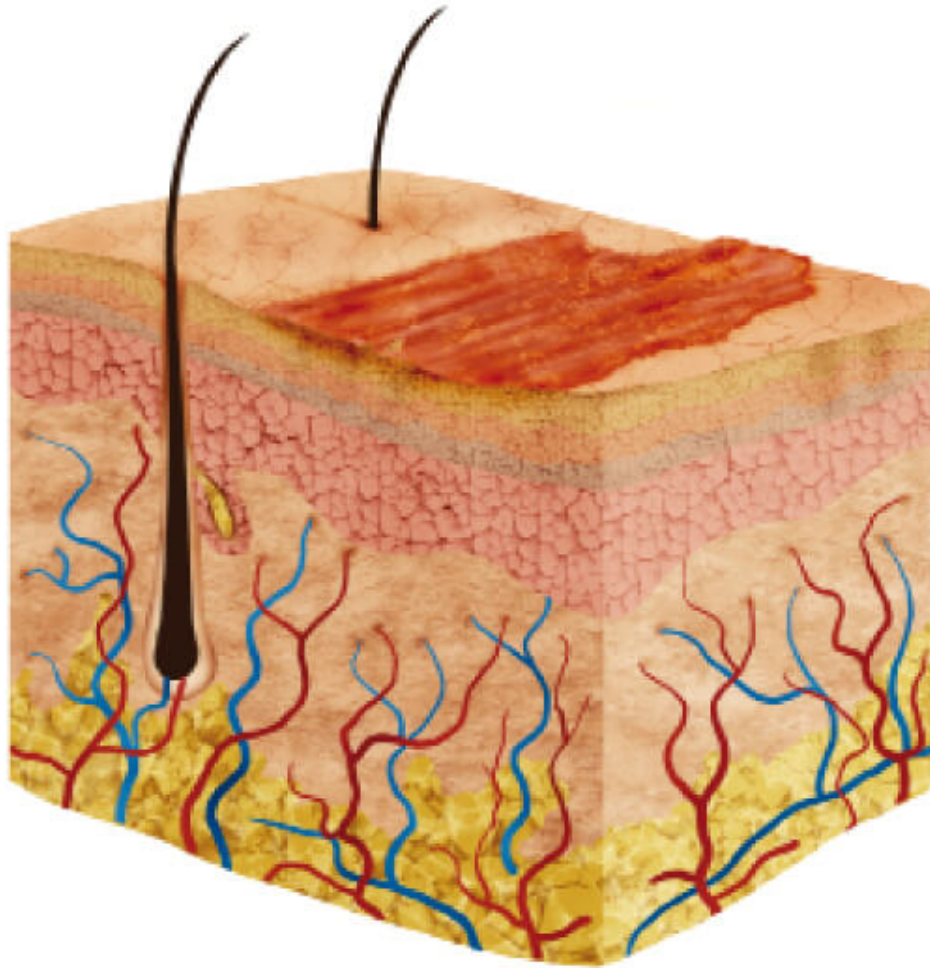
1.2.2.4 Vegetação

Lesão tumoral que assume aspecto verrucoso.

1.2.2.5 Liquenificação

Estado de elevação de uma placa ou pápula na qual a superfície fica com sulcos lineares e ondulações.

Figura 1.16 - Liquenificação



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Figura 1.17 - Liquenificação: acentuação de sulcos



1.2.2.6 Crostas

São coleções líquidas e ressecadas que podem ficar aderidas às superfícies de lesões com perda da epiderme. Podem ser serosas, sanguinolentas ou melicéricas (purulentas).

1.2.2.7 Escamas

São lâminas secas compostas de epitélio cornificado que ficam aderidas em desordens que apresentam aumento do turnover epidérmico (psoríase, ictioses, dermatites etc.).

1.2.2.8 Púrpura palpável

Pápula vinhosa que, normalmente, indica um processo inflamatório de vasos.

1.2.2.9 Hematoma

Lesão volumosa causada pelo extravasamento e acúmulo de sangue.

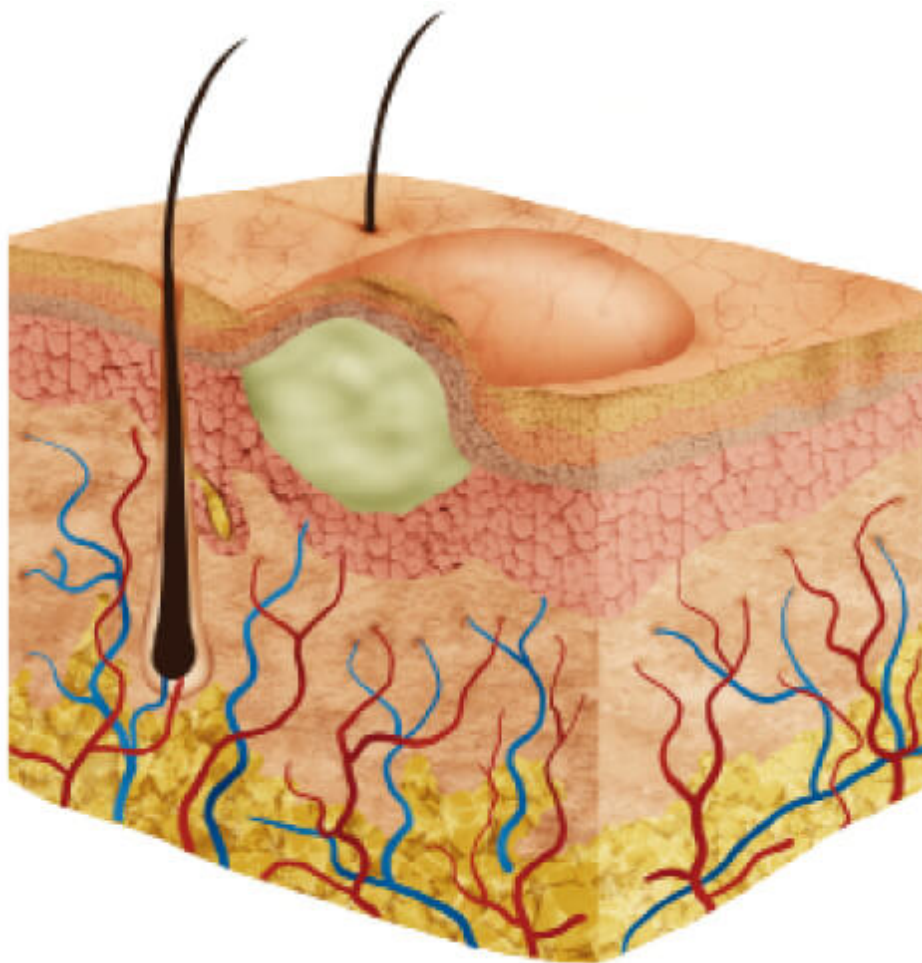
1.2.3 Coleções líquidas

Lesões formadas pela retenção humoral de qualquer espécie.

1.2.3.1 Vesícula

Lesão com conteúdo líquido com menos de 0,5 cm e conteúdo hialino/límpido, normalmente encontrada íntegra.

Figura 1.18 - Vesícula

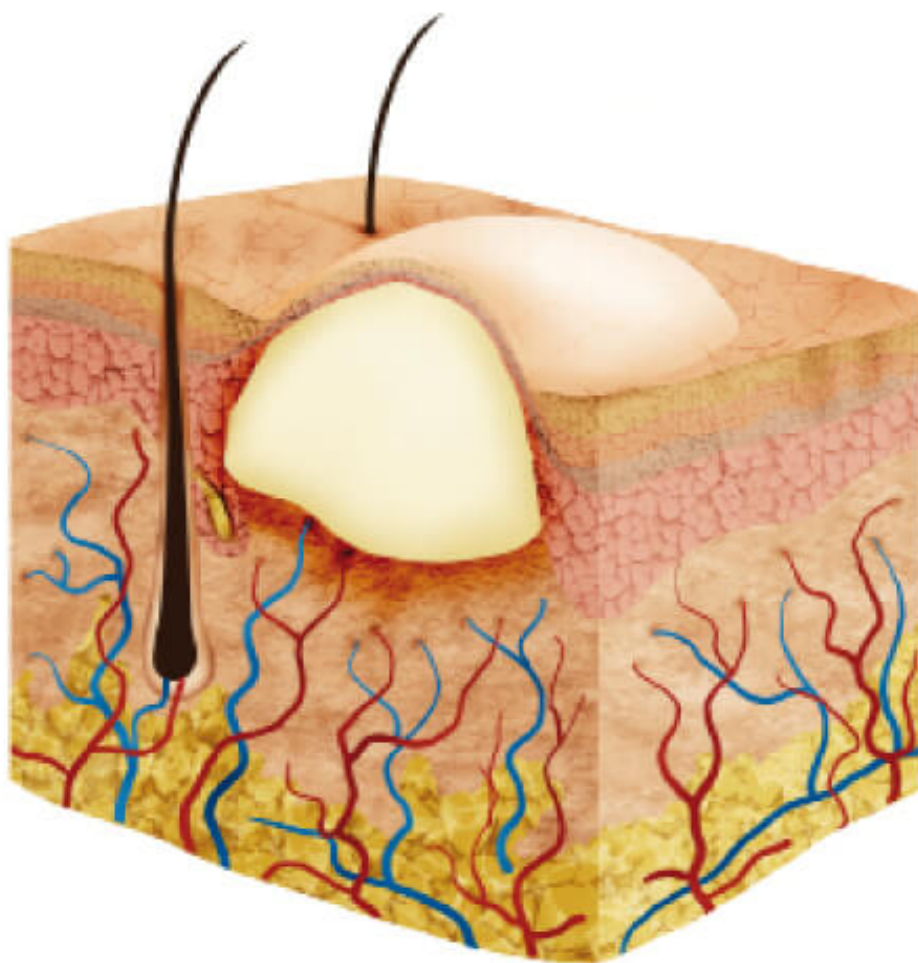


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

1.2.3.2 Bolha

Lesão com conteúdo líquido claro com mais de 0,5 cm e que pode estar íntegra ou rota, deixando uma área desnuda com exulceração e crostas.

Figura 1.19 - Bolha

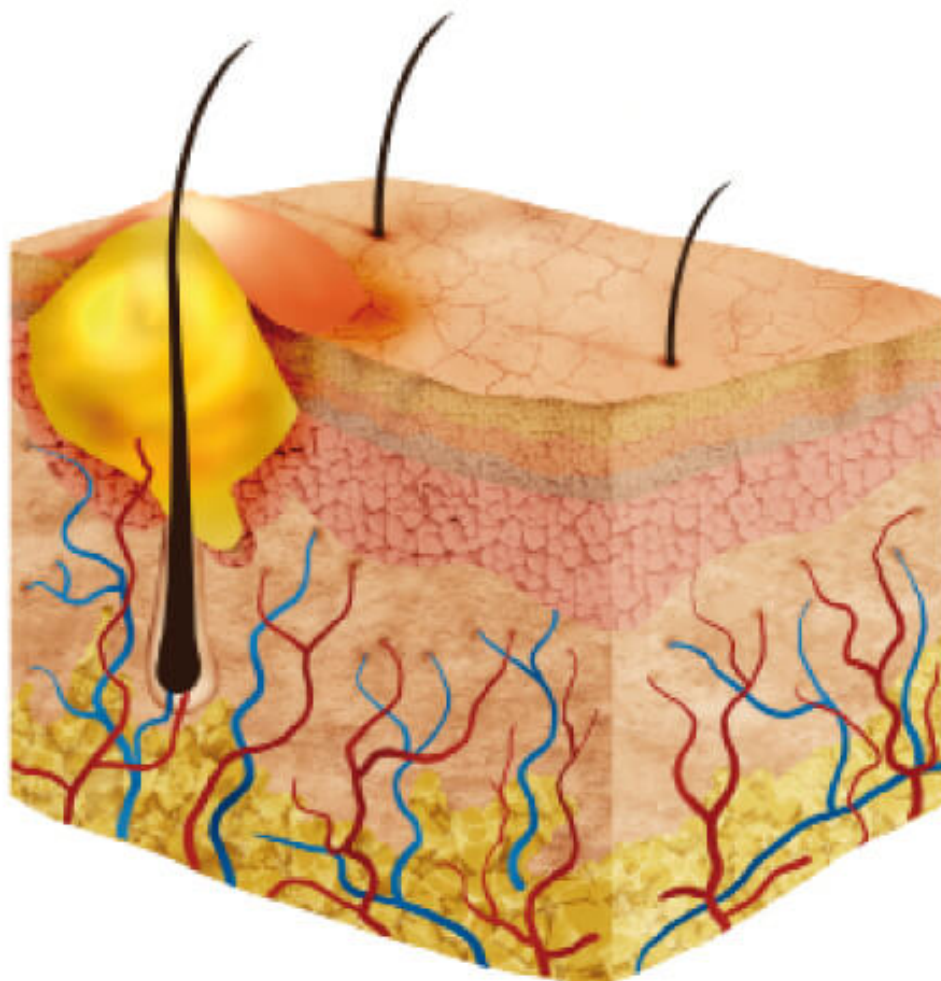


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

1.2.3.3 Pústula

Vesícula cujo conteúdo é purulento, podendo ser estéril, como ocorre na psoríase pustulosa, ou contaminada, como nas foliculites e na acne vulgar.

Figura 1.20 - Pústula

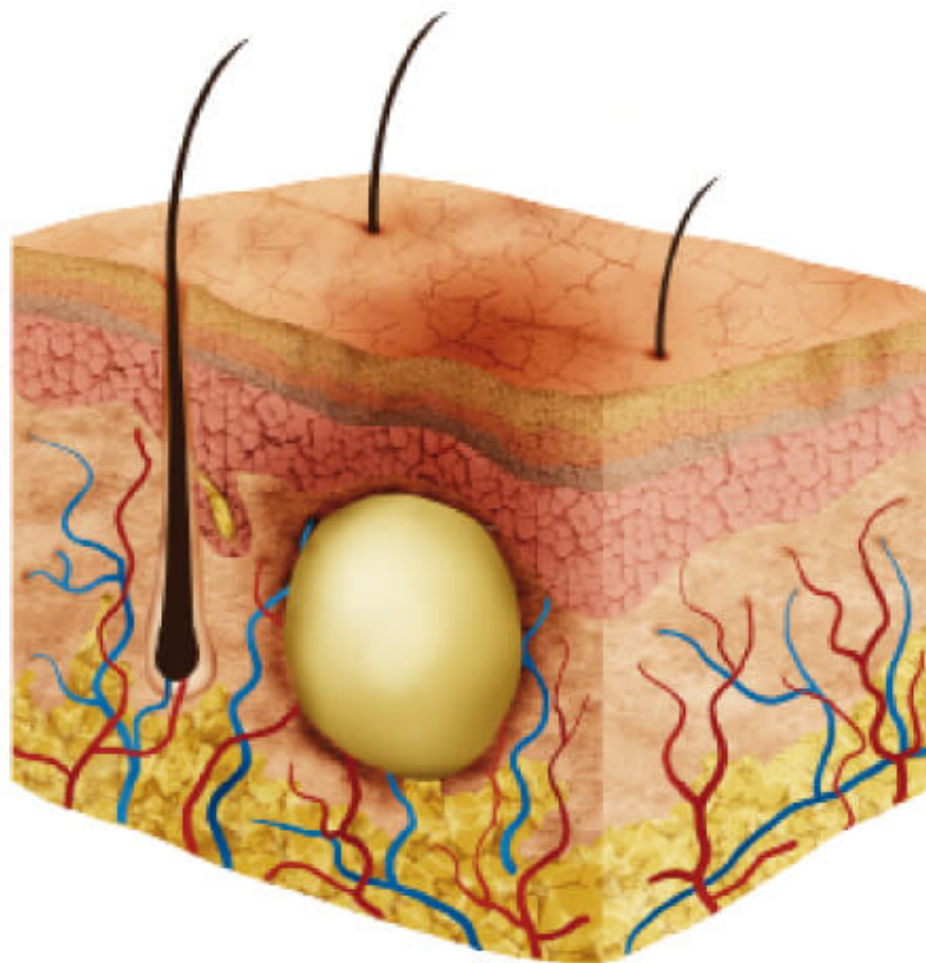


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

1.2.3.4 Abscesso

Lesão com conteúdo purulento que pode assumir grandes proporções em tamanho e em profundidade.

Figura 1.21 - Abscesso

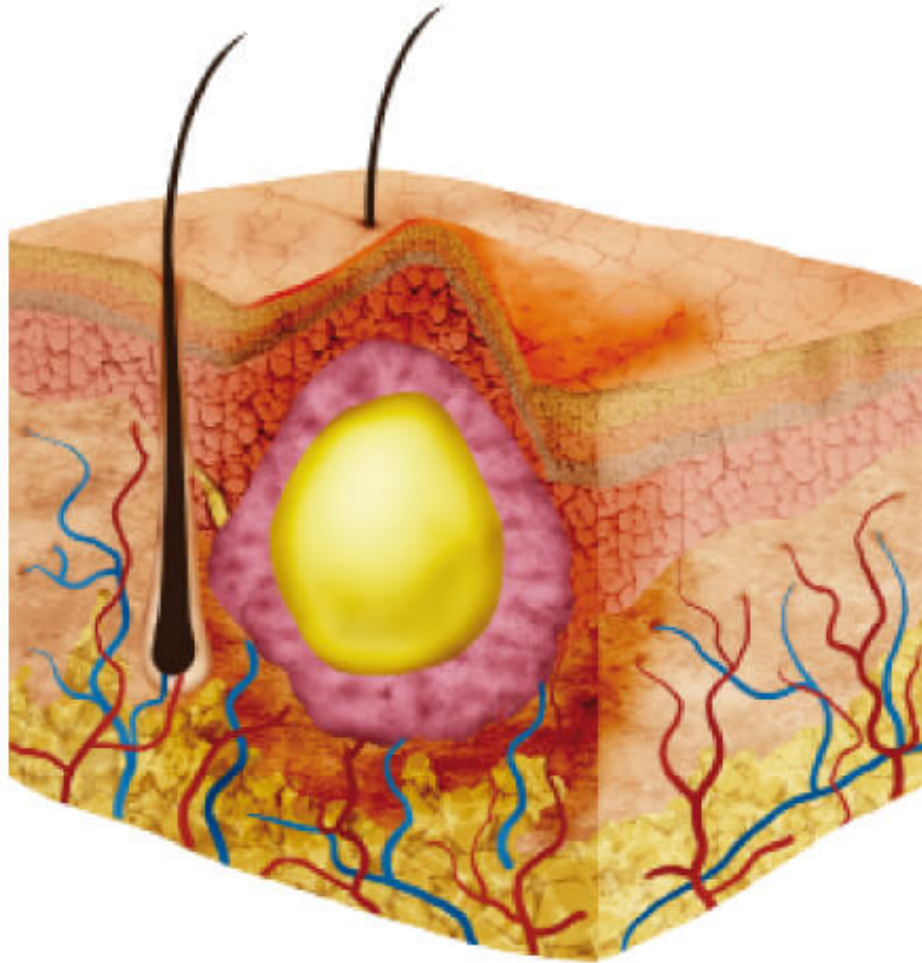


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

1.2.3.5 Furúnculo

Pequeno abscesso restrito a um folículo.

Figura 1.22 - Furúnculo



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

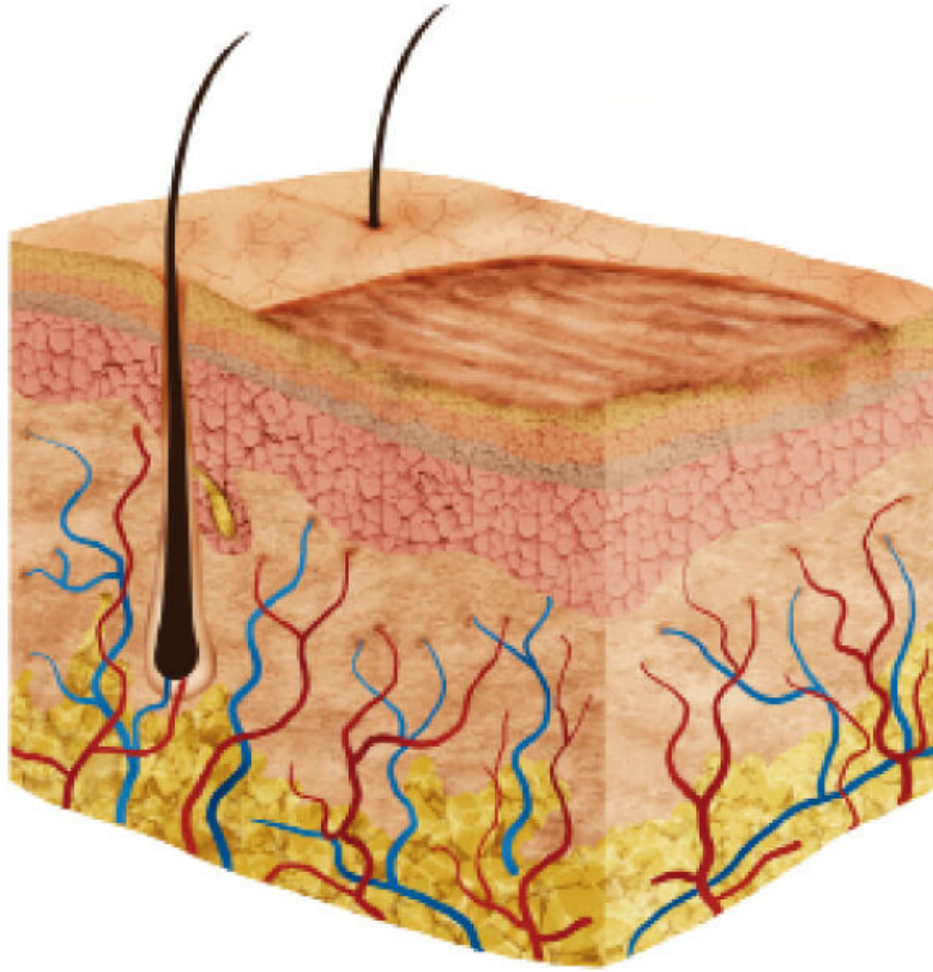
1.2.4 Lesões deprimidas

Com formas diferentes, mas que têm em comum a diminuição do relevo cutâneo.

1.2.4.1 Atrofia

Área delimitada da pele em que há diminuição da espessura e, como consequência, do relevo, porém mantém a integridade da epiderme, diferentemente da úlcera.

Figura 1.23 - Atrofia

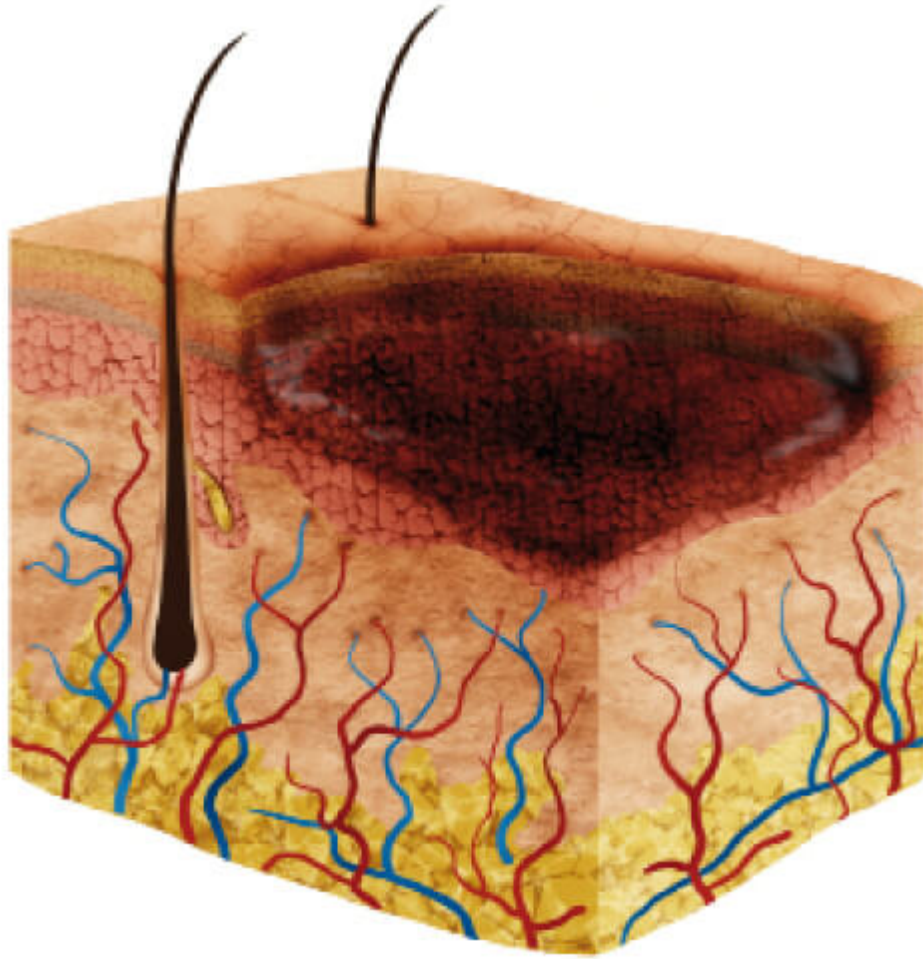


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

1.2.4.2 Exulceração/erosão

Área delimitada de perda somente da epiderme, constituindo uma úlcera superficial.

Figura 1.24 - Exulceração/erosão

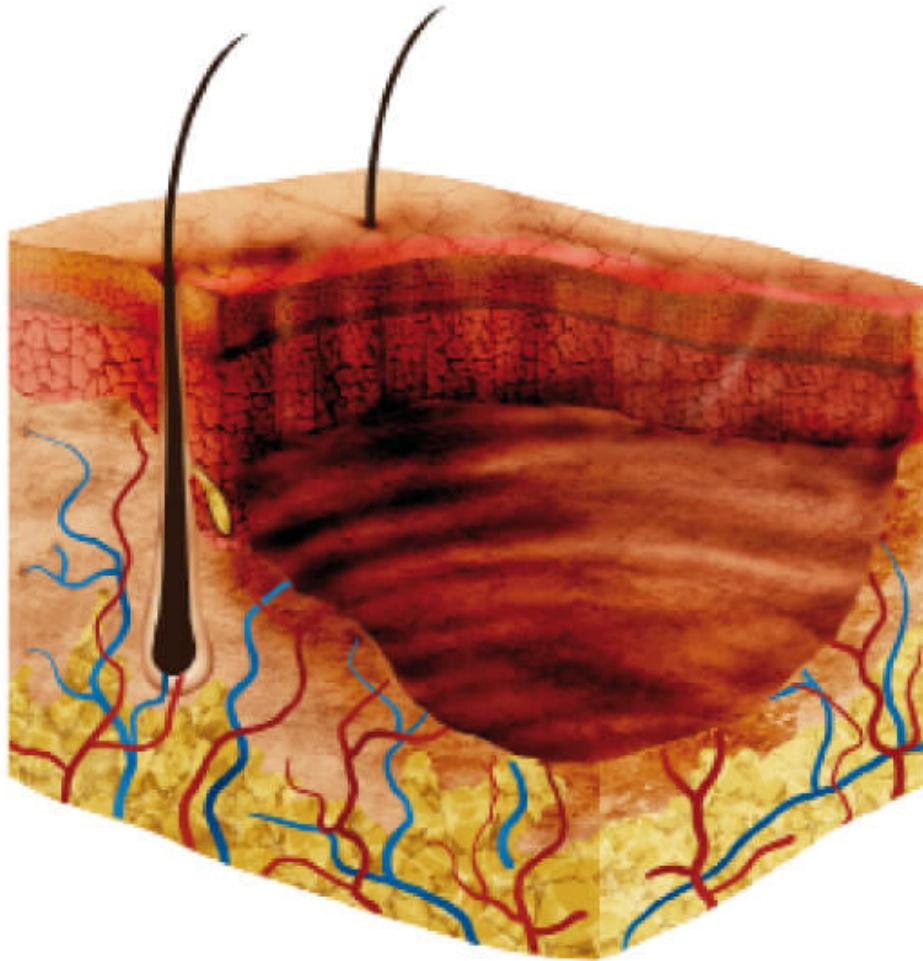


Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

1.2.4.3 Úlcera

Área delimitada com perda da epiderme e parte da derme (algumas vezes, chega a planos profundos).

Figura 1.25 - Úlcera



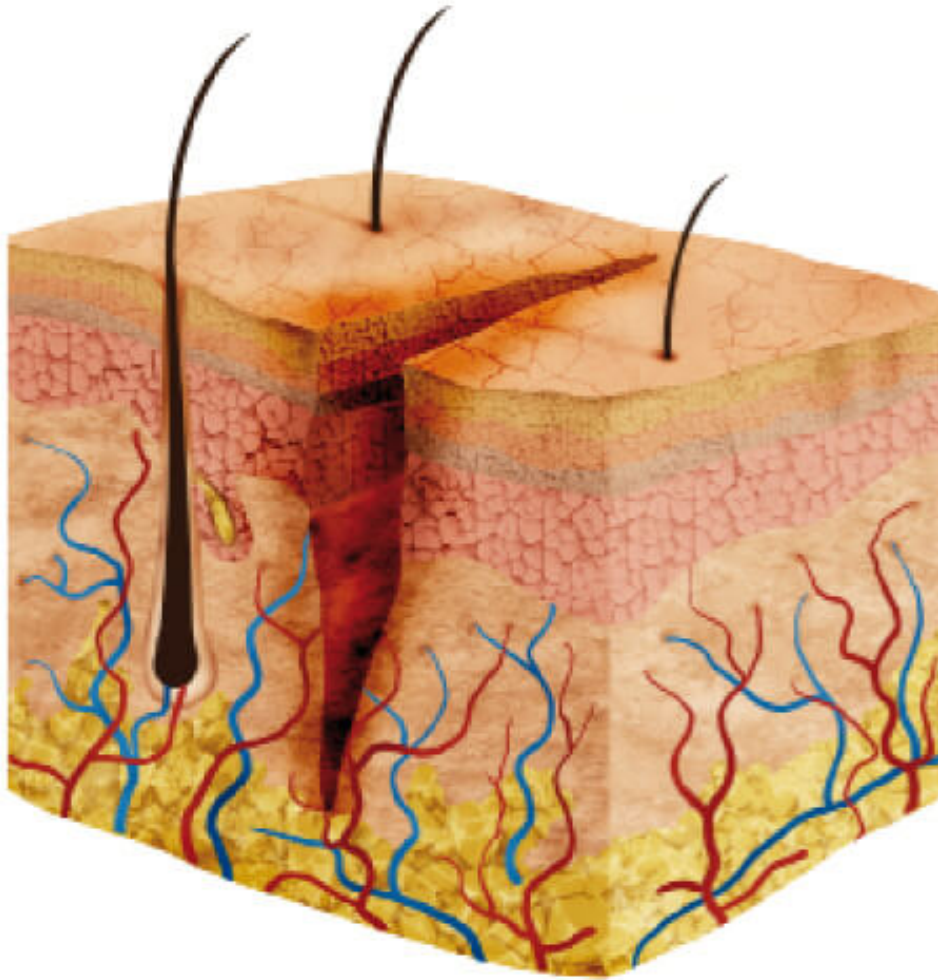
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

1.2.5 Lesões lineares

1.2.5.1 Fissura

Área de ulceração cujo comprimento maior é o diâmetro, caracterizando uma lesão linear.

Figura 1.26 - Fissura: ulceração linear



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

1.2.5.2 Fístula

Lesão linear que surge pela drenagem de um abscesso ou coleção purulenta e que assume trajeto tunelizado.

1.2.5.3 Estrias

Lesões por atrofia após alteração das fibras elásticas na derme, que também assumem um trajeto linear.

1.3 CICATRIZAÇÃO NORMAL

1.3.1 Introdução

Consiste na restauração tecidual após danos de diferentes níveis, sendo um processo dinâmico dividido em fases independentes, mas que interagem entre si. Essa regeneração é fundamental para manter uma das funções mais importantes da pele, a barreira contra a invasão de germes, e evitar a perda hidroeletrolítica.

1.3.1.1 Perdas teciduais

Os danos à pele podem ser divididos de acordo com o nível afetado: superficial (apenas a epiderme e parte da derme papilar), médio (perda de toda a derme) e profundo (perda até o tecido celular subcutâneo). A importância está no fato de que, uma vez atingida a derme profunda, perdem-se os anexos cutâneos (folículos pilosos, principalmente), que servem como fonte de regeneração da epiderme. Nesse caso, a cicatrização é mais demorada e sempre leva a tecidos fibróticos diferentes da pele normal. Um exemplo disso são os graus de queimadura.

1.3.1.2 Fases da cicatrização

Há complexa interação entre células inflamatórias, células do sistema de coagulação e da matriz extracelular por meio da produção de citocinas e mediadores químicos.

Na fase inflamatória, os neutrófilos são os primeiros a chegar e atraem as demais células, por meio da produção de citocinas, promovendo também o controle microbiano.

As fases da cicatrização são:

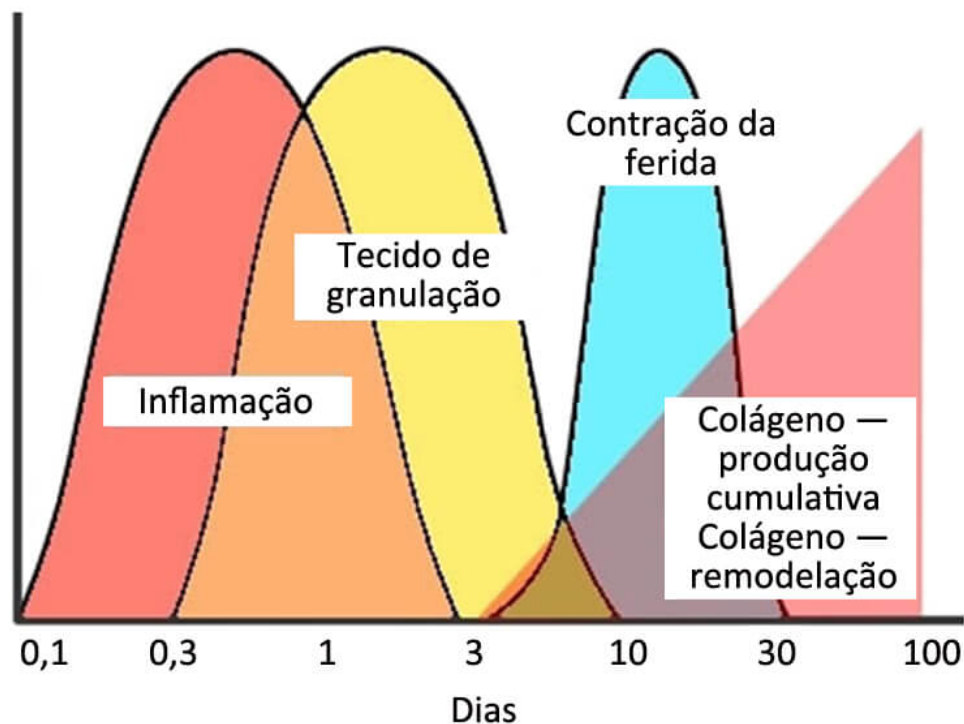
1. Fase inflamatória: pode ser dividida em respostas vascular e celular. Na primeira, há controle do tônus vascular (inicialmente, a vasoconstrição para controle do sangramento e, posteriormente, vasodilatação que permite a chegada de leucócitos), e, na segunda, recrutamento de células como macrófagos e neutrófilos atraídos por fatores produzidos pelas plaquetas e pelas células de endotélio lesados. As plaquetas, além de convocarem os leucócitos, trabalham na produção da rede de fibrina, que servirá de esqueleto para que as demais células iniciem a produção da matriz reparadora. Após as plaquetas, os neutrófilos são os primeiros a chegar e convocam, por sua vez, as demais células, por meio da produção de citocinas, promovendo também o controle microbiano. Entre esses, estão os mastócitos e os monócitos, que auxiliam na fagocitose de debris tecidual após sua conversão em macrófagos;

2. Fase proliferativa: nessa etapa, há a restauração da barreira de permeabilidade, o processo de restabelecimento da vasculatura (neoangiogênese) e, por último, o reforço estrutural do tecido reparado (fibroplasia). A reepitelização deve-se à migração de queratinócitos das bordas das feridas e dos anexos cutâneos (folículos pilosos), quando estes não foram destruídos pelo trauma. Se esse processo for facilitado pelo médico (como a aproximação das bordas em uma sutura), será chamado cicatrização por primeira intenção; se não houver facilitação, será chamado cicatrização por segunda intenção. Paralelamente à migração dos queratinócitos, há formação do

tecido de granulação (3 a 4 dias após a injúria), com a angioplasia pela ação dos pericitos pluripotentes e a fibroplasia. Esta última é liderada pelos fibroblastos, responsáveis pela produção de colágeno (sobretudo tipo III, no início), proteoglicanos e elastina. Ainda nessa fase ocorre a contração da ferida responsável, em parte, pela redução do tamanho da área lesada; a contração também é realizada por fibroblastos modificados (miofibroblastos);

3. Fase de remodelação: consiste na deposição do material da matriz extracelular e sua subsequente mudança ao longo do tempo. É o que acontece com o colágeno, no início predominantemente do tipo III, passando a ser substituído pelo colágeno tipo I (pela ação de proteinases/colagenases). Essa mudança também afeta os proteoglicanos e as fibras elásticas.

Figura 1.27 - Fases da cicatrização, de acordo com os dias



Fonte: adaptado de *Fluorinated methacrylamide chitosan hydrogel improves cellular wound healing processes*, 2016.

São fases que se sucedem na cicatrização: contração vascular, chegada de leucócitos e plaquetas, neoangiogênese, fibroplasia, reepitelização, contração da ferida e remodelação do colágeno.

1.4 QUELOIDES

1.4.1 Introdução

Trata-se de tumores benignos que se manifestam como cicatrização exuberante que vai muito além dos limites da cicatriz inicial.

1.4.2 Epidemiologia

Dependendo da população, a incidência pode variar muito (de 0,09% na Inglaterra a 16% na República Democrática do Congo). O risco em pacientes negros é de 2 a 19 vezes maior, mas aqui o pigmento da pele não é a questão, e sim a genética. Também há maior incidência nos jovens em relação aos idosos e nas mulheres em relação aos homens. Estudos sugerem herança autossômica dominante com penetrância incompleta.

1.4.3 Fisiopatologia

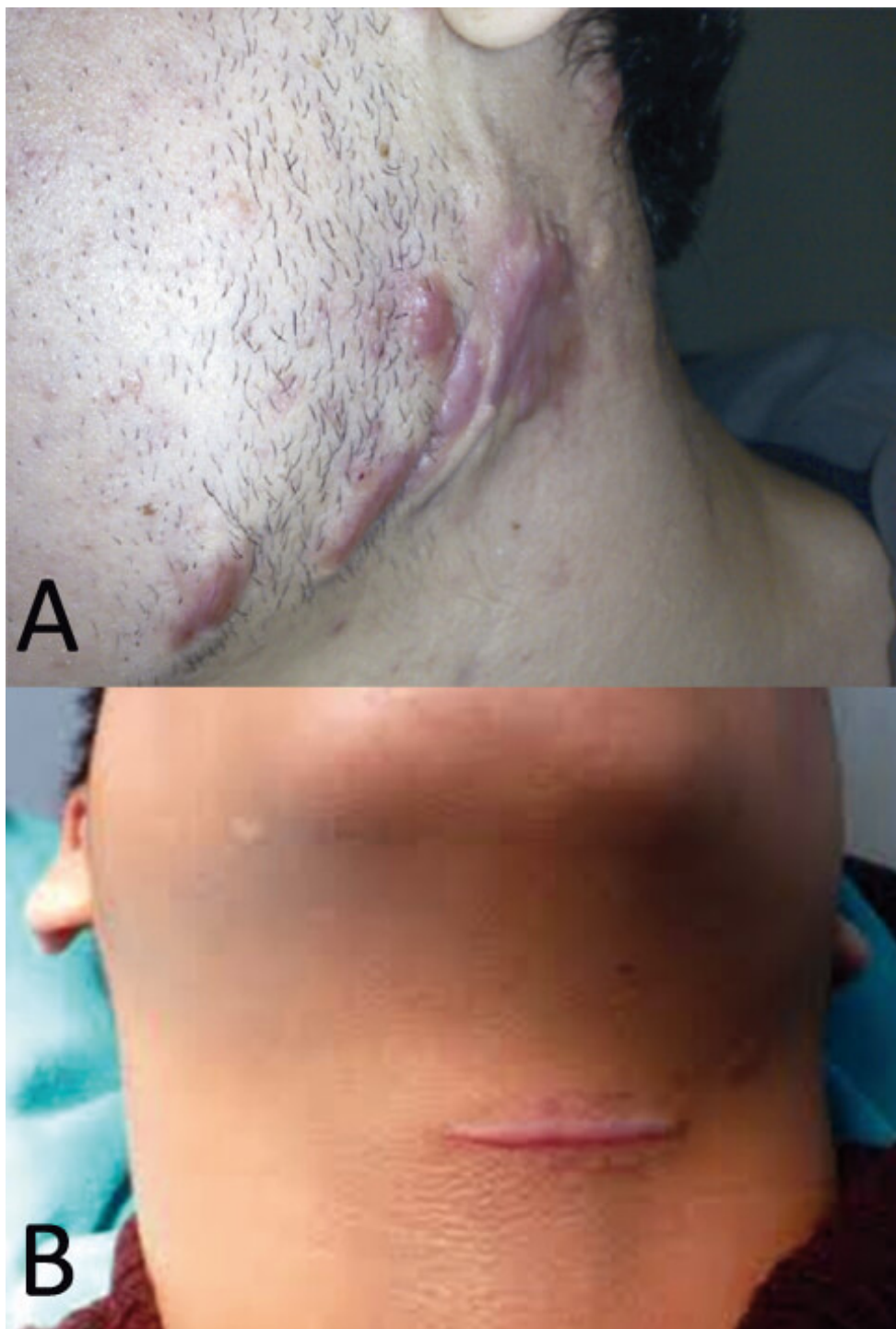
É desconhecida, mas alguns fatores são importantes. O mais relevante é a associação do tipo de trauma em um indivíduo com predisposição genética; outros fatores implicados são infecções das feridas, endócrinos (MSH – hormônio

melanócito estimulante) e tensão na cicatriz. Há diferenças fenotípicas dos fibroblastos em diferentes segmentos corpóreos, o que explica a maior prevalência em certas regiões, como orelha, mento, pescoço, tronco superior e, raramente, mãos. Há aumento da produção local de colágeno e glicosaminoglicanos.

1.4.4 Quadro clínico

Inicia-se após semanas a meses do trauma cutâneo; muitas vezes, o trauma é mínimo e imperceptível, como nos queloides ditos “espontâneos”. No local da ferida, inicia-se a formação de um nódulo eritematoacastanhado bem firme à palpação; este não respeita os limites da cicatriz inicial, fato usado para diferenciá-lo das cicatrizes hipertróficas (Quadro 1.3). Podem ter prurido associado.

Figura 1.28 - Queloides e cicatriz hipertrófica



Legenda: (A) nódulos eritematosos e endurecidos na região mandibular, queloides de cicatrizes de acne; (B) cicatriz hipertrófica após tireoidectomia.

Quadro 1.3 - Diferenças entre queloides e cicatrizes hipertróficas

Queloides	Cicatrizes hipertróficas
Apresentam crescimento lento (meses)	Apresentam crescimento rápido (dias)
Têm proliferação contínua	Têm proliferação limitada
Excedem limites da cicatriz	Respeitam limites da cicatriz
Ocorrem em áreas de baixa mobilidade	Ocorrem em áreas de alta mobilidade
Recorrem com tratamento	Regridem com tratamento

1.4.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico. Em caso de dúvida, a biópsia para exame anatomopatológico pode auxiliar na diferenciação dos queloides e das cicatrizes hipertróficas; nos primeiros, os feixes de colágeno são distribuídos aleatória e irregularmente, e nas últimas, são paralelos.

1.4.6 Tratamentos

Deve-se dar preferência a tratamentos menos agressivos, pelo risco de recorrência. As cirurgias para redução do volume devem ser parciais, mantendo uma pequena faixa de tecido queloidiano nas bordas da ferida. Como métodos adjuvantes, há tratamentos tópicos, como o silicone (em gel ou em placa) e os corticoides adesivos; esses antiproliferativos hormonais também podem ser aplicados intralesionalmente (triancinolona), sendo um dos métodos mais utilizados. A betaterapia (radioterapia localizada) também é indicada no pós-operatório imediato.

De que forma as **lesões** elementares têm papel **fundamental** na **propedêutica dermatológica**?

O vocabulário empregado no meio dermatológico é fundamental para atingir o diagnóstico, pois as síndromes e as doenças dermatológicas são classificadas de acordo com a lesão elementar. Por isso, o primeiro passo para aprender Dermatologia é ter o conhecimento da nomenclatura utilizada na descrição dos achados no exame dermatológico. Esta parte aborda essas informações propedêuticas e saber as lesões elementares é fundamental para dominar a Dermatologia.

DOENÇAS INFECTO- CONTAGIOSAS VIRAIS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

2

Quais **dermatoviroses** são **prevenidas** por **vacinação** e qual a **importância** desta na infecção pelo **HPV**?

2.1 INTRODUÇÃO

Este capítulo aborda as doenças dermatológicas provocadas por vírus, que podem ser exclusivas da pele (dermatoviroses) ou que têm manifestações sistêmicas, como as exantemáticas rubéola e sarampo.

2.2 VERRUGAS

2.2.1 Introdução

São lesões benignas, porém contagiosas, restritas à epiderme e provocadas pelo papilomavírus humano (HPV), com diversos subtipos (mais de 150).

2.2.2 Epidemiologia

As verrugas são doenças universais, que afetam qualquer faixa etária (comuns nas crianças e raras nos idosos) e sem predileção por sexo. Também são importantes causadoras de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), tendo alguns subtipos de HPV com implicação na oncogênese dos tumores de colo uterino (Quadro 2.1). Esses subtipos recentemente tiveram vacinas produzidas e atualmente disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2.3 Fisiopatologia

Um pequeno trauma serve como porta para a entrada do vírus, que infecta as células epidérmicas. Em pacientes normais, a infecção é controlada pela resposta imune celular, mas alguns indivíduos parecem ter deficiência específica nessa resposta ou imunossupressão mais generalizada, como portadores de HIV e pacientes em uso de terapia imunossupressora.

Quadro 2.1 - Associações dos papilomavírus humanos

HPV 16 e 18	Malignização no colo do útero (70% dos casos)
HPV 6 e 11	Papilomatose respiratória Lesões anogenitais (condiloma acuminado) com baixa chance de malignização Carcinoma de pulmão
HPV não exclusivos, como 3 e 10, e mais de 30 exclusivos, como 5a, 5b, 14 e 50	Epidermodisplasia verruciforme – doença herdada geneticamente que predispõe indivíduos a infecções crônicas pelo HPV e a carcinoma espinocelular precoce

2.2.4 Quadro clínico

As verrugas vulgares, conhecidas por todos, são pápulas ceratóticas normocrômicas com pontos enegrecidos na superfície, além de serem assintomáticas, com exceção das plantares, que podem ser dolorosas, pois infiltram a pele. Esses pontos enegrecidos representam a trombose de vasos sanguíneos superficiais.

Existem algumas variantes especiais com particularidades, como as verrugas filiformes (mais alongadas), as plantares (conhecidas popularmente como “olho de peixe”), as planas (mais achatadas) e as periungueais (de difícil tratamento).

Na região genital, normalmente são planas (condiloma acuminado) e podem ser consideradas ISTs em algumas situações. Quando assumem coloração acastanhada, recebem o nome de papulose bowenoide, que é considerada uma lesão pré-maligna com potencial de malignização para o carcinoma espinocelular.

2.2.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico. Em casos de dúvida, a biópsia para exame anatomopatológico pode ajudar. A tipagem do DNA do vírus com métodos de biologia molecular pode definir os pacientes que apresentam infecções pelos vírus, de acordo com sua oncogenicidade: HPV 6 e 11, que apesar de serem comuns, são considerados de baixo risco, e HPV 16 e 18, que possuem alto risco oncogênico.

2.2.6 Tratamentos

Os tratamentos visam ao início de uma resposta imune por intermédio da inflamação da lesão. Para isso, são usados

irritantes locais, como ácidos salicílico e láctico, podofilina, cantaridina e outros.

Métodos destrutivos também são usados, como cauterização química com ácido tricloroacético (ATA), eletrocoagulação e criocirurgia com nitrogênio líquido.

O imiquimode tópico é um imunomodulador que aumenta a resposta celular contra o vírus, levando à melhora das lesões, principalmente nos casos de infecções genitais, em que os métodos destrutivos são agressivos.

Estão contraindicadas excisão e sutura das verrugas, pelo risco de disseminação com o sangramento.

Desde 2014, o Ministério da Saúde realiza a vacinação gratuita contra o HPV, com a vacina quadrivalente.

Recentemente, foram desenvolvidas vacinas profiláticas contra HPV aprovadas e registradas pela Anvisa: a vacina quadrivalente, que confere proteção contra os tipos 6, 11, 16 e 18; e a vacina bivalente, contra os tipos 16 e 18 com indicação para faixas etárias entre 9 e 45 anos. O Ministério da Saúde, em 2014, iniciou a implementação no SUS da vacinação gratuita contra o HPV em meninas de 9 a 13 anos de idade, com a vacina quadrivalente. Em 2017, as meninas de 14 anos também foram incluídas, bem como meninos de 11 a 14 anos. No caso de pacientes oncológicos, transplantados e portadores de HIV (homens ou mulheres), a faixa etária é mais ampla: dos 9 aos 26 anos. O esquema consta de 2 doses, sendo a segunda dose administrada 6 meses após a primeira. Os portadores de HIV, pacientes oncológicos e transplantados

devem receber 3 doses (0, 2 e 6 meses). O objetivo da vacinação contra HPV no Brasil é a prevenção de vários tipos de cânceres: colo do útero, vulva, vagina, pênis, ânus, boca e orofaringe.

Figura 2.1 - Verruga filiforme: pápula normocrômica alongada na região glabelar



Figura 2.2 - Verruga comum: pápulas e nódulos acastanhados de superfície áspera na região tibial



Figura 2.3 - Verruga plana: pápulas normocrômicas achatadas no antebraço

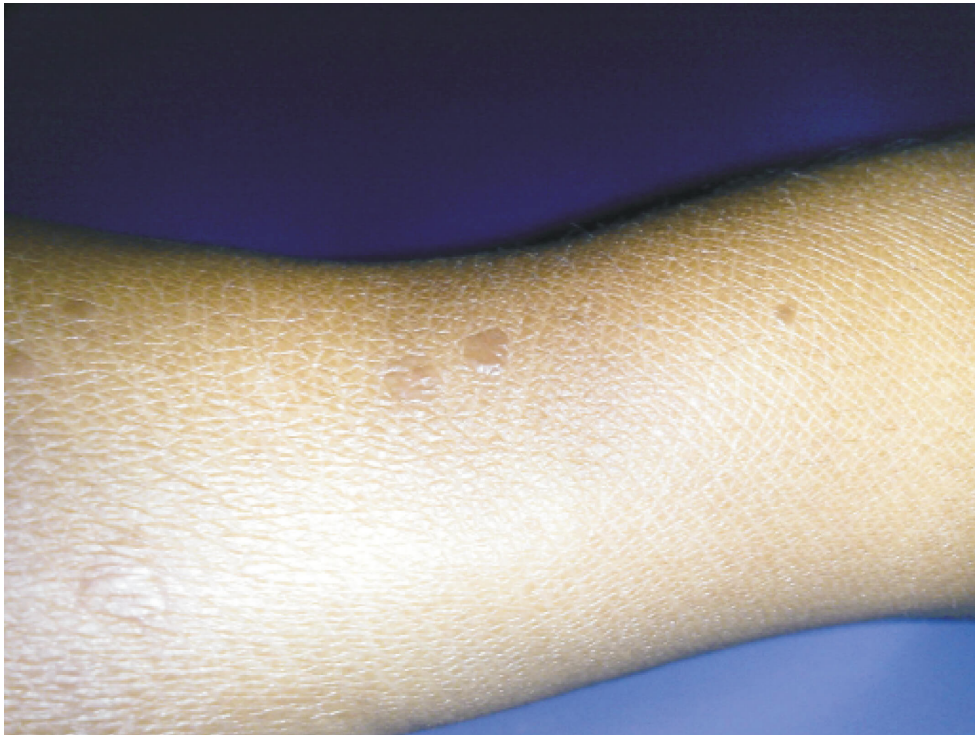


Figura 2.4 - Verruga periungueal de difícil tratamento



2.3 HERPES

Grupo heterogêneo com manifestações diversas, por vários tipos virais. O Quadro 2.2 apresenta os 8 tipos de herpes-vírus (HHV) que causam infecções nos humanos.

Quadro 2.2 - Família *Herpesviridae*

HSV-1	Herpes-simples tipo 1 (não genital)
HSV-2	Herpes-simples tipo 2 (genital)
HHV-3	Varicela-zóster vírus (varicela e herpes-zóster)
HHV-4	Epstein-Barr (mononucleose, doença de Gianotti-Crosti)
HHV-5	Citomegalovírus
HHV-6 HHV-7	Alguns estudos sugerem participação do HHV-6 e do HHV-7 na pitiríase rósea e apenas do HHV-6 no exantema súbito
HHV-8	Sarcoma de Kaposi

O HHV-4 e o HHV-8 são os únicos com potencial de malignização. Neste capítulo, o foco maior está nas doenças

estritamente dermatológicas (tipos 1, 2, 3, 6 e 7).

Todos os HHVs têm a capacidade de permanecer em um estado latente, com reativação futura posterior que provoca as manifestações.

Todos os HHVs podem permanecer latentes, com reativação posterior. Essas reativações se aproveitam de falhas momentâneas do sistema imunológico. Enquanto são portadores assintomáticos dos vírus latentes, os pacientes acabam por infectar outros contactantes íntimos, propagando o vírus.

2.3.1 Herpes-simples

2.3.1.1 Introdução

Os vírus do herpes-simples (HSV-1 e HSV-2), na maioria dos casos, causam infecções benignas mais recorrentes na pele (genitais e lábios) ou nos olhos. Podem, eventualmente, estar associados a quadros mais graves, como meningites e encefalites.

2.3.1.2 Epidemiologia

O herpes-simples é universal, afeta todas as faixas etárias, dependendo da apresentação clínica, e não tem predileção por sexo. Os quadros recorrentes genitais muitas vezes são considerados ISTs, pois o contágio se dá por meio de contato íntimo. Segundo o Ministério da Saúde (2010), 50 a 90% dos

adultos têm anticorpos circulantes contra HSV tipo 1; e 20 a 30% contra HSV tipo 2.

2.3.1.3 Fisiopatologia

O herpes-simples necessita de um microtrauma para servir como porta de entrada para o vírus, que, em uma primoinfecção, leva a quadros mais exuberantes, com manifestações sistêmicas. O vírus tem tropismo por tecidos neurais, nos quais permanece em estado de latência e nunca é totalmente eliminado pelo sistema imunológico.

Posteriormente, sua reativação leva às manifestações clínicas clássicas; tais reativações apresentam alguns fatores predisponentes, como exposição solar, doença febril, estresse emocional ou imunossupressão.

2.3.1.4 Quadro clínico

O quadro inicial do herpes-simples pode ocorrer apenas com sintomas locais, como ardor e/ou prurido. Com a evolução, surge uma área eritematosa, e, em seguida, sobre esta, aparecem as vesículas de conteúdo claro no início e que podem se tornar hemorrágicas ou purulentas.

Vesículas sobre base eritematosa é o que caracteriza a maioria das infecções por herpes.

As apresentações clínicas do herpes-simples são diversas e de acordo com subtipos 1 ou 2:

1. Infecções mucocutâneas (HSV-1): podem ocorrer em qualquer região, mas são mais comuns nos lábios. Aparecem

vesículas agrupadas sobre base eritematosa; podem ou não vir precedidas de leve desconforto prodrômico. A cicatrização se dá em 7 a 10 dias. Nos imunossuprimidos, as lesões ficam mais prolongadas e podem sofrer disseminação. A primoinfecção se dá em crianças e tem aspecto mais exuberante, com erosões da mucosa oral disseminadas, conhecidas como gengivoestomatite herpética (Figura 2.5). Esse quadro, quando ocorre nos dedos (falanges distais), é conhecido como panarício herpético e é comum em profissionais da saúde pela manipulação de áreas contaminadas;

2. Herpes genital (HSV-2): caracteriza-se por vesículas que erodem e formam úlceras em qualquer parte da genitália masculina ou feminina; é a causa mais comum de úlceras em genitais/IST. Em 10 a 20% dos casos, pode ser por HSV-1. A infecção primária é mais prolongada e exuberante e cursa com adenomegalia e sintomas constitucionais;

3. Quadros mais graves:

a) Queratoconjuntivite por herpes: infecção dolorosa da córnea que pode provocar cegueira;

b) Herpes neonatal: infecções em recém-nascidos contaminados durante o trabalho de parto (muitas vezes, com mães assintomáticas); cursa com quadro cutâneo disseminado de vesículas sobre base eritematosa, lembrando as lesões da varicela e do sistema nervoso central, podendo provocar morte ou sequelas graves;

c) Meningoencefalite herpética: quadros esporádicos com comprometimento do lobo temporal, podendo provocar convulsões, coma e morte;

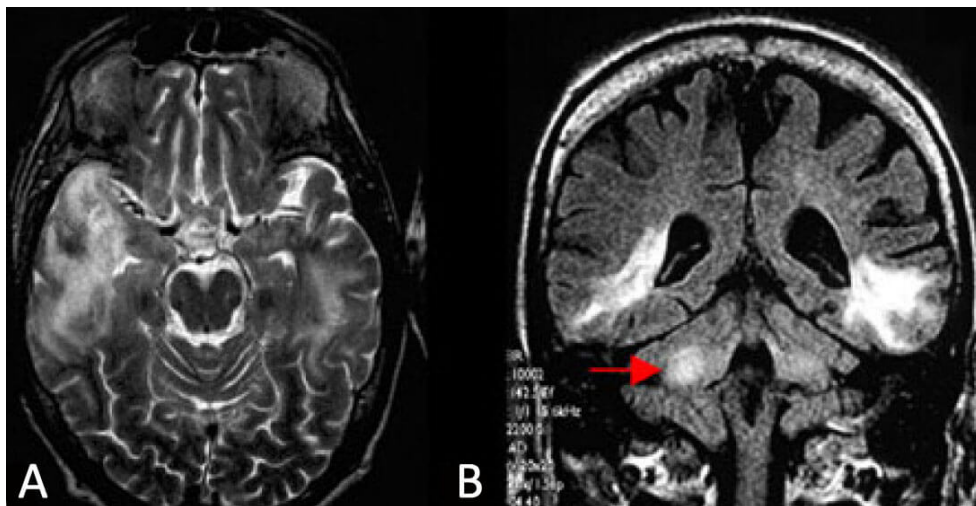
d) Outros: mielorradiculites, pneumonites, esofagites etc.

Figura 2.5 - Gengivoestomatite herpética em criança como manifestação de primoinfecção



Fonte: *Pediatric Herpes Simplex Virus Infections: An Evidence-Based Approach To Treatment*, 2014.

Figura 2.6 - Encefalite herpética com acometimento de lobos temporais



Legenda: (A) corte axial; (B) corte coronal.

Há, também, quadros cutâneos associados ao herpes, como o eritema multiforme recorrente e o eczema herpético, também

conhecido como erupção variceliforme de Kaposi (infecção disseminada em pacientes que apresentam outras dermatoses severas, como dermatite atópica extensa e doenças bolhosas graves).

Figura 2.7 - Herpes-simples: vesículas sobre base eritematosa agrupadas na região inguinal

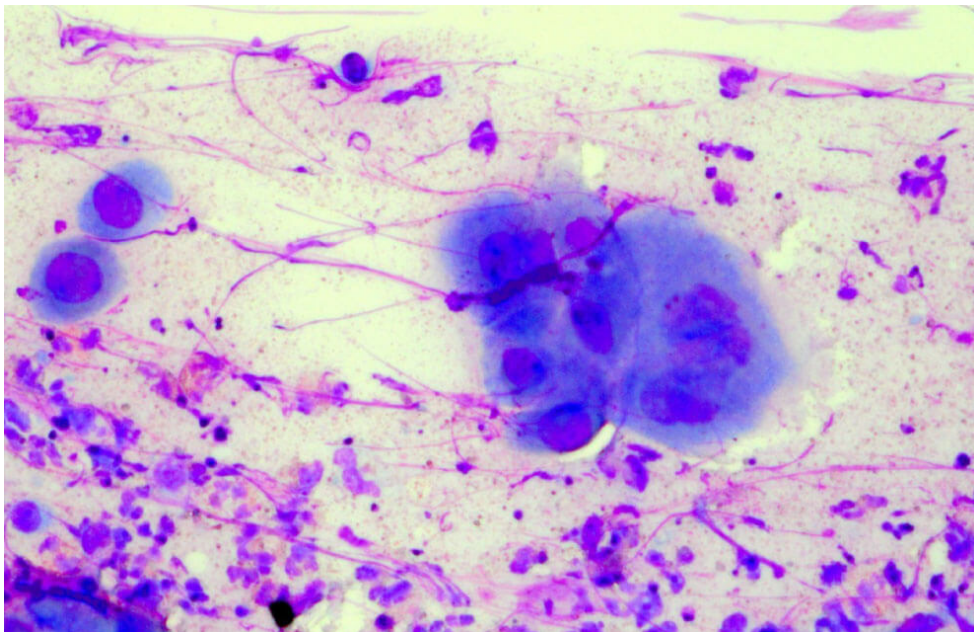


2.3.1.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico. Em casos especiais, como gestantes, imunocomprometidos e evolução atípica, os exames podem ser necessários. O teste citológico de Tzanck positivo (raspagem da base da lesão e esfregaço em lâmina com coloração do material com Giemsa) revela células balonizantes (queratinócitos alterados pela infecção), mas não diferencia as infecções herpéticas entre si.

O teste de Tzanck positivo revela células balonizantes, mas não diferencia as infecções herpéticas entre si.

Figura 2.8 - Teste de Tzanck positivo mostrando células balonizantes



O diagnóstico de certeza pode ser dado com biópsia. Imuno-histoquímica e reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* – PCR) podem encontrar DNA do vírus em tecidos infectados. A sorologia nem sempre é útil, pois pode apenas indicar infecção prévia (seria melhor provar a soroconversão com o aumento de títulos). Deve-se solicitar o teste diagnóstico de HIV em casos exuberantes e de evolução atípica.

2.3.1.6 Tratamentos

As infecções mucocutâneas simples (recidivas) evoluem para a cura espontânea e raramente precisam de tratamento.

Terapia com antissépticos é usada para evitar a infecção secundária.

Quando se exige o tratamento, deve ser iniciado nas primeiras 48 horas; opta-se por medicações sistêmicas, pois as pomadas são de baixa eficácia (reservadas a casos leves). Segundo o Ministério da Saúde, as drogas mais usadas são o aciclovir 200 mg, a cada 4 horas, pulando a dose da madrugada, durante 5 dias, ou 400 mg, a cada 8 horas, por 5 dias; fanciclovir 125 mg, a cada 12 horas, por 5 dias; e valaciclovir 500 mg, a cada 12 horas, por 5 dias. As primoinfecções são tratadas nos mesmos regimes, porém se estendem por 7 dias, por serem infecções mais severas. Pacientes com mais de seis erupções ao ano podem receber tratamento supressor contínuo com as mesmas medicações em doses menores: aciclovir 400 mg, a cada 12 horas, por até 2 anos; valaciclovir 500 mg/d, por até 1 ano; fanciclovir 250 mg, a cada 12 horas, por até 1 ano.

Infecções graves e em imunocomprometidos devem ser tratadas com medicação intravenosa em regime hospitalar. Não há vacinas para o herpes-simples.

2.3.2 Herpes-zóster e varicela

2.3.2.1 Introdução

O vírus do herpes-zóster (HSV-3) é o causador da varicela/catapora (sendo essa a manifestação da primoinfecção) e do herpes-zóster.

2.3.2.2 Epidemiologia

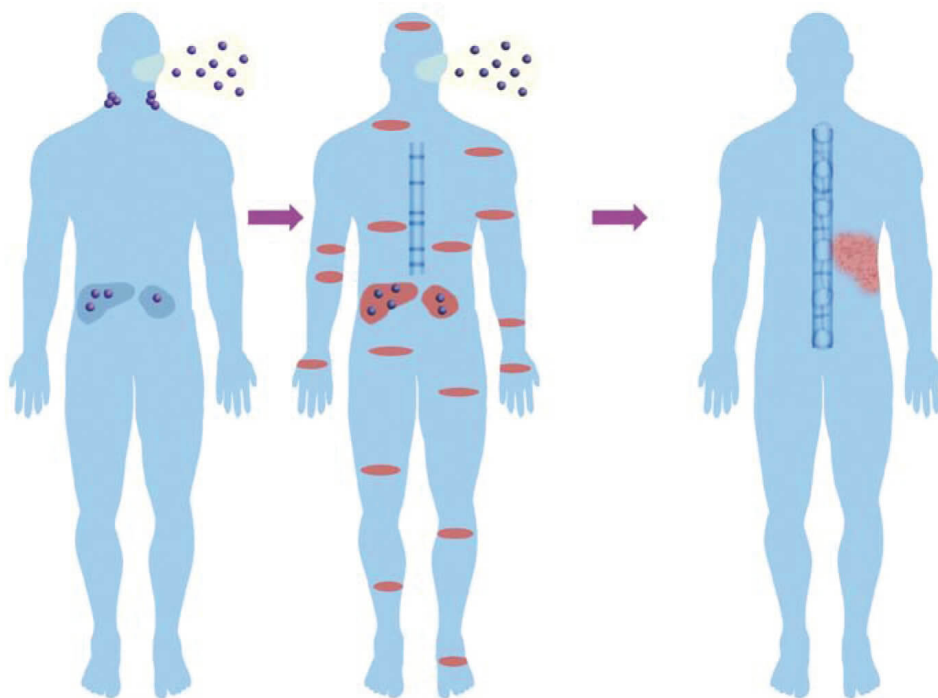
A varicela é uma erupção comum na infância e pode surgir em epidemias, normalmente no outono e no inverno. E o herpes-zóster é mais frequente nos idosos, pelo provável estado parcial de imunodepressão, porém jovens também podem ser afetados.

2.3.2.3 Fisiopatologia

A contaminação da varicela se dá pela transmissão aérea de perdigotos.

Na primoinfecção (catapora), há a viremia com disseminação e os sintomas sistêmicos. Também acontece o fenômeno de latência, e as próximas manifestações acontecerão na fase adulta, por meio do herpes-zóster.

Figura 2.9 - Fisiopatologia do herpes-zóster



Do período de incubação, indo para a doença aguda (varicela) e depois para a fase de incubação nos gânglios nervosos (zóster)

Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

2.3.2.4 Quadro clínico

O estudo das manifestações clínicas pode ser subdividido nos 2 quadros principais:

- 1. Varicela:** tem início com quadro gripal leve, seguido de erupção cutânea disseminada, cuja principal característica é o polimorfismo; apresenta simultaneamente vesículas, lesões erosivas, lesões crostosas e lesões cicatriciais residuais (vários tipos de lesões dermatológicas denominado de polimorfismo). A disseminação é centrífuga (das porções centrais para as extremidades), e a remissão é espontânea em questão de dias (21 dias), podendo gerar cicatrizes definitivas em alguns casos. A encefalopatia é uma complicação rara, mas possível, bem como a síndrome de Reye em caso de uso de ácido acetilsalicílico – quadro com vômitos, náuseas e mudanças nas funções mentais, como irritabilidade, agitação, delírios, convulsões e coma. Recém-nascidos, adultos e imunocomprometidos podem desenvolver pneumonia grave pelo HSV-3, rara nas crianças imunocompetentes;
- 2. Herpes-zóster:** normalmente, inicia-se com dor lancinante ou disestesia no trajeto da raiz nervosa acometida. Dois a 3 dias depois surge a erupção localizada formada por vesículas agrupadas sobre base eritematosa em disposição linear, unilateral, em dermatomo (ou em faixa). Frequência de acometimento: torácico > cervical > trigeminal > lombossacral.

Figura 2.10 - Varicela com polimorfismo de lesões



Quando a erupção não acontece, a dor é confundida com outras causas de dores torácicas e/ou abdominais (infarto do miocárdio, apendicite etc.); nesse caso, fica caracterizado o herpes-zóster *sine herpette*. Raramente as lesões ocorrem simulando o herpes-simples (menos de 4%). Uma apresentação especial acontece quando o ramo oftálmico do trigêmeo é acometido (zóster oftálmico), o que é preocupante, pois pode levar ao comprometimento ocular.

A complicação mais frequente em idosos é a neuralgia pós-herpética, que pode tornar-se persistente e necessitar de tratamento para dor crônica. Sua incidência aumenta com a idade (ocorre em até 30% dos casos de pacientes acima dos 40 anos) e diminui quando os pacientes são medicados nas primeiras 24 a 48 horas.

Figura 2.11 - Herpes-zóster



Nota: presença de pápulas, crostas e vesículas sobre base eritematosa, agrupadas em disposição de dermatomo de tórax, respeitando a linha mediana.

Fonte: *Herpes zóster*, 2019.

2.3.2.5 Métodos diagnósticos

Na varicela e no herpes-zóster, o diagnóstico é clínico. Também pode ser realizado o teste de Tzanck, que revela células balonizantes, como no herpes-simples. O diagnóstico de certeza também é obtido com biópsia, se necessário. Deve-se solicitar exame de HIV nos casos exuberantes de Zoster (mais de 3 dermatomos acometidos) e de evolução atípica.

2.3.2.6 Tratamentos

Na varicela, o tratamento é sintomático com anti-histamínicos sistêmicos para o alívio do prurido e tópicos antissépticos para evitar a infecção secundária, como banhos de permanganato de potássio na diluição de 1:40.000, água

boricada a 2%. Mantém-se isolamento a partir do surgimento da primeira vesícula até 2 dias após a última lesão se resolver. A imunoglobulina para varicela é indicada em casos de alto risco – imunocomprometidos, grávidas, recém-nascidos de grávidas com varicela, recém-nascidos prematuros e adultos não imunizados.

No herpes-zóster, o tratamento é sempre sistêmico e deve ser iniciado nas primeiras 24 a 48 horas, com as mesmas medicações citadas no caso de herpes-simples, porém a dose é quadruplicada e estendida para 7 dias:

1. **Aciclovir:** 800 mg, 5x/d, por 7 a 10 dias;
2. **Valaciclovir:** 1 g, 3x/d, por 7 dias;
3. **Fanciclovir:** 250 a 500 mg, 3x/d, por 7 dias.

O tratamento precoce com os antivirais diminui o risco de neuralgia pós-herpética.

Após 72 horas, o tratamento pode ser ineficaz. A eficácia dos diferentes antivirais é semelhante na resolução da doença. O uso de corticoides é controverso, porém, se acontecer, deve ocorrer o mais precocemente possível. Pode-se usar, ainda, prednisona 1 mg/kg. A neuralgia pós-herpética pode ser tratada com antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, gabapentina e pregabalina.

Infecções disseminadas em imunocomprometidos devem ser tratadas com medicação intravenosa, bem como as complicações da varicela.

2.3.2.7 Vacinação

A vacina para varicela faz parte do Programa Nacional de Imunizações, com 1 dose aos 15 meses e outra para crianças de 4 a 6 anos. No caso do herpes-zóster, a vacinação existe somente no âmbito privado e pode ser usada em adultos suscetíveis, exceto imunocomprometidos. Sua indicação principal seria para todos aqueles com mais de 60 anos, prevenindo eventos de herpes-zóster e, principalmente, diminuindo índices de neuralgia pós-herpética. Aguardar de 6 meses a 1 ano após o quadro de herpes-zóster.

2.4 MOLUSCO CONTAGIOSO

2.4.1 Introdução

Infecção benigna, crônica e localizada da pele, causada por vírus com tropismo pela epiderme, da família dos poxvírus.

2.4.2 Epidemiologia

A infecção é comum em crianças e, como o nome revela, tem alta contagiosidade, tanto para o próprio indivíduo, levando à disseminação do quadro, quanto para outras crianças. Em adultos, acontece mais nos genitais e pode ser considerada IST. Piora no inverno devido à quebra da barreira cutânea associada a xerose.

2.4.3 Fisiopatologia

O contato direto ou via fômites (roupas, toalhas etc.) é o que leva ao quadro dermatológico. A imunidade celular tem papel importante, como comprovado nos pacientes HIV positivo, que têm lesões gigantes e numerosas.

2.4.4 Quadro clínico

As lesões são pápulas normocrômicas a translúcidas, umbilicadas e isoladas, assintomáticas, que podem surgir em qualquer localização (poucam as regiões palmoplantares). Além disso, raramente ultrapassam 0,5 cm (nos imunossuprimidos, podem chegar a 2 cm). As lesões podem sofrer inflamação, oferecendo bons indícios de que o organismo elaborou uma resposta imunológica; nesse caso, podem tornar-se pruriginosas.

Figura 2.12 - Pápulas normocrômicas umbilicadas isoladas na nádega de criança: molusco contagioso



2.4.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é essencialmente clínico. Na dúvida, é obtido com o exame anatomopatológico da lesão. Não há outros métodos para diagnóstico.

2.4.6 Tratamentos

Também são destrutivos e irritativos, como no caso das verrugas, sendo utilizados ácidos, curetagem, eletrocoagulação e criocirurgia com nitrogênio líquido. Não é consenso nem há estudos que coloquem curetagem como tratamento de escolha.

2.5 NÓDULO DOS ORDENHADORES

2.5.1 Introdução

Também é causado por vírus da família *Poxviridae*, sendo benigno, pois é autolimitado e restrito à pele.

2.5.2 Epidemiologia

É muito comum em trabalhadores de fazendas e veterinários, que praticamente se autodiagnosticam, e considerada por muitos uma doença ocupacional no agronegócio. Só é contraída de animais, normalmente bovinos jovens com infecção ativa; não há contágio inter-humano. É bastante semelhante ao quadro transmitido por ovinos, chamado Orf.

2.5.3 Fisiopatologia

O vírus é inoculado após pequeno trauma, comumente durante a manipulação das tetas infectadas que apresentam lesões ulceradas. Acaba instalando-se e replicando-se na epiderme, na qual causa intensa necrose e cujas células

apresentam alterações citopáticas (corpúsculos de inclusão e células balonizadas).

2.5.4 Quadro clínico

Manifesta-se por um ou mais nódulos com centro ceratósico com pontos enegrecidos (lembra verruga) circundado por halo inflamatório intenso. Pode apresentar prurido e dor. A mão ou os dedos são afetados em quase 100% dos casos.

Figura 2.13 - Nódulo verrucoso de superfície áspera e base eritematosa em paciente que ordenha gado



2.5.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é essencialmente clínico. Eventualmente, é necessária a ajuda do exame anatomopatológico, que mostra as alterações epidérmicas já citadas. O diagnóstico diferencial

pode ser feito com granuloma piogênico (costuma ser mais friável com sangramentos espontâneos) e panarício herpético (tem início com vesículas).

2.5.6 Tratamentos

Não há tratamentos específicos, sendo indicados apenas cuidados locais, para evitar infecções bacterianas secundárias, e sintomáticos, para o alívio dos sintomas. Doença autolimitada.

2.6 DOENÇAS EXANTEMÁTICAS

Nesse grupo, enquadram-se doenças que cursam com erupção macular eritematosa aliada a alguns sintomas sistêmicos, mesmo que sejam leves. São doenças infectocontagiosas, muitas com vacinação disponível no calendário tradicional ou com imunidade permanente após a primoinfecção, por isso são mais vistas em crianças.

2.6.1 Sarampo

2.6.1.1 Introdução

É a doença exantemática com maior potencial de letalidade e morbidade, antes responsável pela morte de várias crianças nos surtos que ocorriam periodicamente. Após a instituição da vacinação, esses surtos frequentes deixaram de ocorrer, e hoje são raros os casos diagnosticados.

2.6.1.2 Epidemiologia

A incidência do sarampo caiu muito em países desenvolvidos, nos quais grande porcentagem das crianças é vacinada, e permanece alta nos países subdesenvolvidos, onde é a principal causa de morte por doença evitável por vacina. Nesses países, as crianças são acometidas, na maioria, antes de 1 ano, e, nos países desenvolvidos, as infecções surgem em indivíduos não vacinados ou que foram vacinados muito precoce e/ou inadequadamente; assim, o sarampo pode surgir em qualquer idade. Não há predileção por sexo ou raça. É uma doença de notificação compulsória.

2.6.1.3 Fisiopatologia

O vírus causador é da família dos paramixovírus e do tipo RNA. Apresenta alta contagiosidade, com taxas em torno de 80 a 90% em indivíduos suscetíveis (não vacinados). A transmissão acontece por perdigotos, e o vírus inicia a replicação no trato respiratório, disseminando-se para linfonodos e circulação sistêmica. Após a infecção, ocorre um estado de imunossupressão, predominantemente com sofrimento da imunidade celular (Th1), que é responsável pela maior parte das complicações fatais da doença. Alguns indivíduos chegam até a negativar alguns testes, como o tuberculínico/PPD. O mecanismo exato desse fenômeno é desconhecido. Aqueles com doença ativa permanecem infectantes por até 5 dias do início do *rash*.

2.6.1.4 Quadro clínico

Após um período de incubação, que varia entre 10 e 14 dias, o paciente apresenta os sintomas da fase catarral, que mimetiza uma infecção respiratória alta (febre, coriza, tosse, conjuntivite, inapetência e linfadenopatia generalizada). Esses sintomas vão diminuindo, e inicia-se a fase da erupção

cutânea, com lesões maculares e papulares eritematosas que têm disseminação centrífuga craniocaudal (da cabeça e do pescoço para o tronco e extremidades). Durante o período febril, podem-se encontrar lesões mucosas (enantemas), que são pequenas pápulas esbranquiçadas com halo eritematoso na mucosa jugal, região de pré-molares (sinal de Köplik). Com a melhora gradual do exantema, as manchas tornam-se mais pálidas e assumem coloração mais amarelada.

Resumidamente, são pistas para o diagnóstico de sarampo a fase catarral seguida de erupção exantemática craniocaudal e as manchas de Köplik.

Figura 2.14 - Manchas de Köplik: pontos esbranquiçados na mucosa jugal



As complicações são raras e acontecem mais em crianças desnutridas e pacientes imunossuprimidos; as mais graves

são a trombocitopenia, a pneumonia (pelo próprio vírus ou por superinfecção bacteriana) e a encefalite aguda (pode ocorrer um caso em cada 1.000).

2.6.1.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico clínico, possível na maioria dos casos, pode ser confirmado por meio de sorologia IgM, que é válida quando se demonstra aumento dos títulos, seguido da diminuição na fase de convalescença. Técnicas de *swab* de orofaringe podem servir para encontrar o vírus por intermédio de exames de biologia molecular, mas para a prática ambulatorial esses exames são complexos e de difícil acesso.

O diagnóstico diferencial se faz com as demais doenças exantemáticas virais e farmacodermias; pontos característicos para o sarampo seriam o pródromo catarral marcante e as manchas de Köplik.

2.6.1.6 Tratamento

Trata-se de uma doença autolimitada, cujo tratamento é apenas sintomático, principalmente na fase prodrômica, com a mesma abordagem de quadros gripais e evitando o uso de ácido acetilsalicílico pelo risco da síndrome de Reye. Alguns trabalhos mostraram benefício com a vitamina A por via oral para crianças. A Organização Mundial da Saúde e a Unicef recomendam uma dose única elevada de vitamina A nas populações nas quais a deficiência dessa vitamina é um problema reconhecido.

2.6.1.7 Vacinação

A vacina faz parte do calendário rotineiro, com a primeira dose aos 12 meses, seguida de reforço aos 15 meses, e é feita com vírus vivo atenuado. Alguns pacientes que, no passado, receberam a vacina com vírus morto não tiveram imunização adequada e podem desenvolver uma forma mais grave de sarampo, dita sarampo atípico, com predomínio de lesões purpúricas hemorrágicas. A vacina é contraindicada para grávidas e imunossuprimidos.

2.6.2 Rubéola

2.6.2.1 Introdução

Trata-se de uma infecção viral exantemática benigna que cursa com erupção morbiliforme e adenomegalia, raramente levando a comprometimento articular. Sua complicação mais temida vem de casos na gravidez, a rubéola congênita, que traz consequências graves ao feto, como aborto espontâneo, malformações oculares e cardíacas, deficiência auditiva e alterações neurológicas.

2.6.2.2 Epidemiologia

No passado, aparecia em surtos no inverno a cada 5 anos, acometendo crianças e, em menor frequência, adolescentes e adultos jovens. Com a introdução da imunização no calendário vacinal, houve queda de 99% na incidência, e hoje a maior parte dos casos se dá em adultos jovens não imunizados. Não tem predileção por sexo ou raça.

2.6.2.3 Fisiopatologia

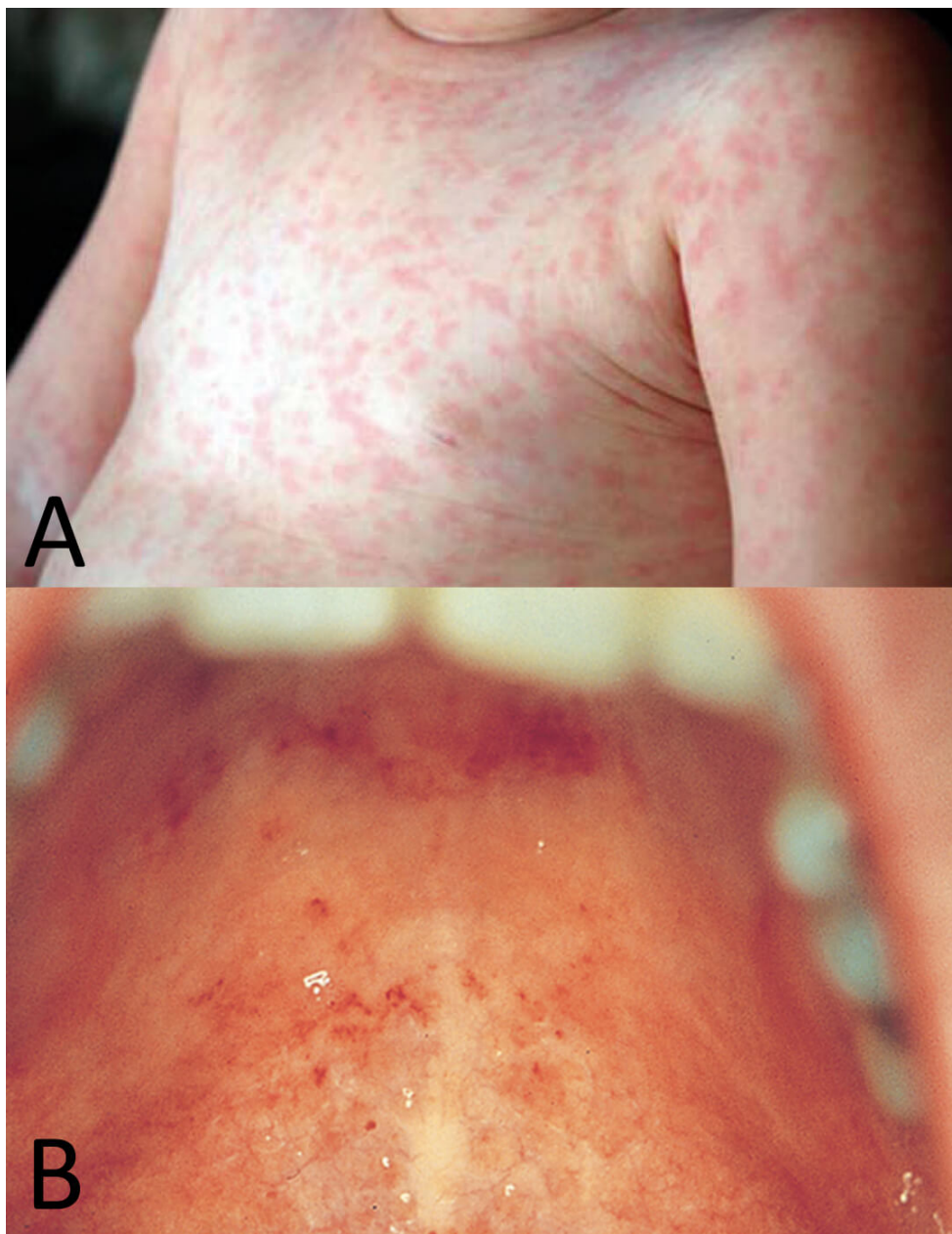
O agente é um vírus RNA da família *Togaviridae*. A transmissão se dá pela via aérea por perdigotos, e o período

de incubação é de 15 dias; a contagiosidade ocorre alguns dias antes do *rash* e permanece até 1 semana depois. A imunidade é permanente.

2.6.2.4 Quadro clínico

O quadro prodrômico gripal febril pode ser leve nas crianças e mais marcante nos adultos. O *rash* macular tem início pelo segmento cefálico, espalhando-se para o tronco e atingindo as extremidades. A característica mais marcante é a linfadenomegalia generalizada, que é mais proeminente nas regiões cervical, da nuca e retroauricular. Pode haver artralgia e até mesmo artrites pela deposição de imunocomplexos. Um sinal não específico é um enantema puntiforme no palato (manchas de Forchheimer).

Figura 2.15 - Paciente com rubéola



Legenda: (A) máculas e discretas pápulas disseminadas por todo o corpo; (B) manchas de Forchheimer no palato.

2.6.2.5 Métodos diagnósticos

O quadro clínico do exantema e a adenomegalia levam ao diagnóstico, principalmente em crianças e adolescentes. Nos casos duvidosos, em se tratando de adultos, pode-se realizar

a sorologia do tipo IgM, que deve estar elevada (só IgG indica imunidade prévia). Essa investigação é prioritária nas gestantes que tiveram contato com portadores de doença ativa e não estão imunes (grávidas IgG negativas); se o exame inicial é negativo, deve ser repetido em 4 a 6 semanas. Dos exames gerais, pode haver alteração do hemograma com leucopenia/linfocitose e trombocitopenia. No recém-nascido, a confirmação também requer a presença de IgM, pois esta não atravessa a placenta e não poderia ter vindo da mãe.

2.6.2.6 Tratamentos

Não há tratamentos específicos. Aconselham-se repouso, afastamento por 7 dias após o início do *rash* e tratamentos sintomáticos sem ácido acetilsalicílico. Suplementação com vitamina A pode ser considerada. No caso de gestantes infectadas, o risco é maior quanto mais precoce é o contato (primeiro trimestre).

2.6.2.7 Vacinação

A vacinação é feita com vírus vivo e não pode ser aplicada a gestantes e imunossuprimidos severos (pacientes com HIV compensados podem recebê-la). É indicada, também, a pós-puberais, militares, profissionais da saúde e institucionalizados. No calendário vacinal, está incluída na vacina MMR (SRC ou “tríplice viral”). A profilaxia pós-contato pode ser usada em indivíduos não imunes. Imunoglobulina pode ser usada em grávidas, crianças menores de 1 ano e imunocomprometidos.

2.6.3 Exantema súbito

2.6.3.1 Introdução

Sinonímia: *roseola infantum*. A infecção viral é benigna e é caracterizada, principalmente, pelo início súbito da febre, que termina após o princípio do quadro cutâneo, que, por sua vez, também é efêmero.

2.6.3.2 Epidemiologia

Trata-se de uma infecção universal e muito comum, podendo representar, em média, até 20% das causas de febre em pronto-socorro infantil. Alguns estudos mostraram que, até os 2 anos, 80% das crianças já são imunizadas pelo contágio prévio. Representa problema para imunossuprimidos quando da sua reativação e pode levar a quadros sistêmicos graves.

2.6.3.3 Fisiopatologia

O exantema súbito é causado por HHV-6 (vírus da família herpes), que, na primoinfecção, faz a replicação nas glândulas salivares e em leucócitos, em que, posteriormente, fica latente, podendo causar quadros mononucleose-símile em adultos imunocompetentes.

2.6.3.4 Quadro clínico

O quadro prodrômico gripal é ausente, e surge apenas febre súbita de 40 °C, sem comprometimento sistêmico; somente 15% desenvolvem convulsão febril. A resolução da febre é praticamente imediata com o surgimento do *rash* morbiliforme, que se inicia no pescoço e evolui para o tronco. É visto, também, enantema puntiforme no palato, denominado manchas de Nagayama. O exantema permanece por horas, ou, no máximo, por 2 dias.

2.6.3.5 Métodos diagnósticos

Os achados clínicos de febre alta que termina abruptamente, aliada a *rash* em criança menor de 2 anos, favorecem muito o diagnóstico. Se for necessária a confirmação, poderão ser feitos sorologia IgM ou exames de biologia molecular para isolar DNA viral. Um paciente com febre alta e convulsão pode fazer diagnóstico diferencial com meningite, porém a erupção cutânea é típica das vasculites com pápulas crostosas; as demais doenças exantemáticas raramente cursam com febre alta.

2.6.3.6 Tratamentos

Apesar de o vírus pertencer à família herpes, não estão indicados antivirais como o aciclovir. Os tratamentos são somente de suporte com sintomáticos para o alívio da febre.

2.6.4 Eritema infeccioso

2.6.4.1 Introdução

Sinonímia: quinta doença. Erupção exantemática com apresentação clínica subdividida em 3 fases e que também é mais vista em crianças. A sinonímia vem da classificação das doenças exantemáticas após sarampo, rubéola, escarlatina e exantema súbito.

2.6.4.2 Epidemiologia

Pode acometer igualmente ambos os sexos, sem predileção racial; é universal e pode atingir qualquer idade, sendo mais frequente em crianças e adolescentes. Os surtos ocorrem mais no inverno e no início da primavera.

2.6.4.3 Fisiopatologia

O eritema infeccioso é causado por parvovírus B19, que é o menor vírus DNA capaz de causar doença infectocontagiosa no homem. A sintomatologia provavelmente advém da formação de anticorpos/imunocomplexos que se depositam nos tecidos, ao contrário de outras exantemáticas, nas quais a disseminação pela viremia leva diretamente aos sintomas. A transmissão se dá por via aérea, e o período de incubação é de 10 dias.

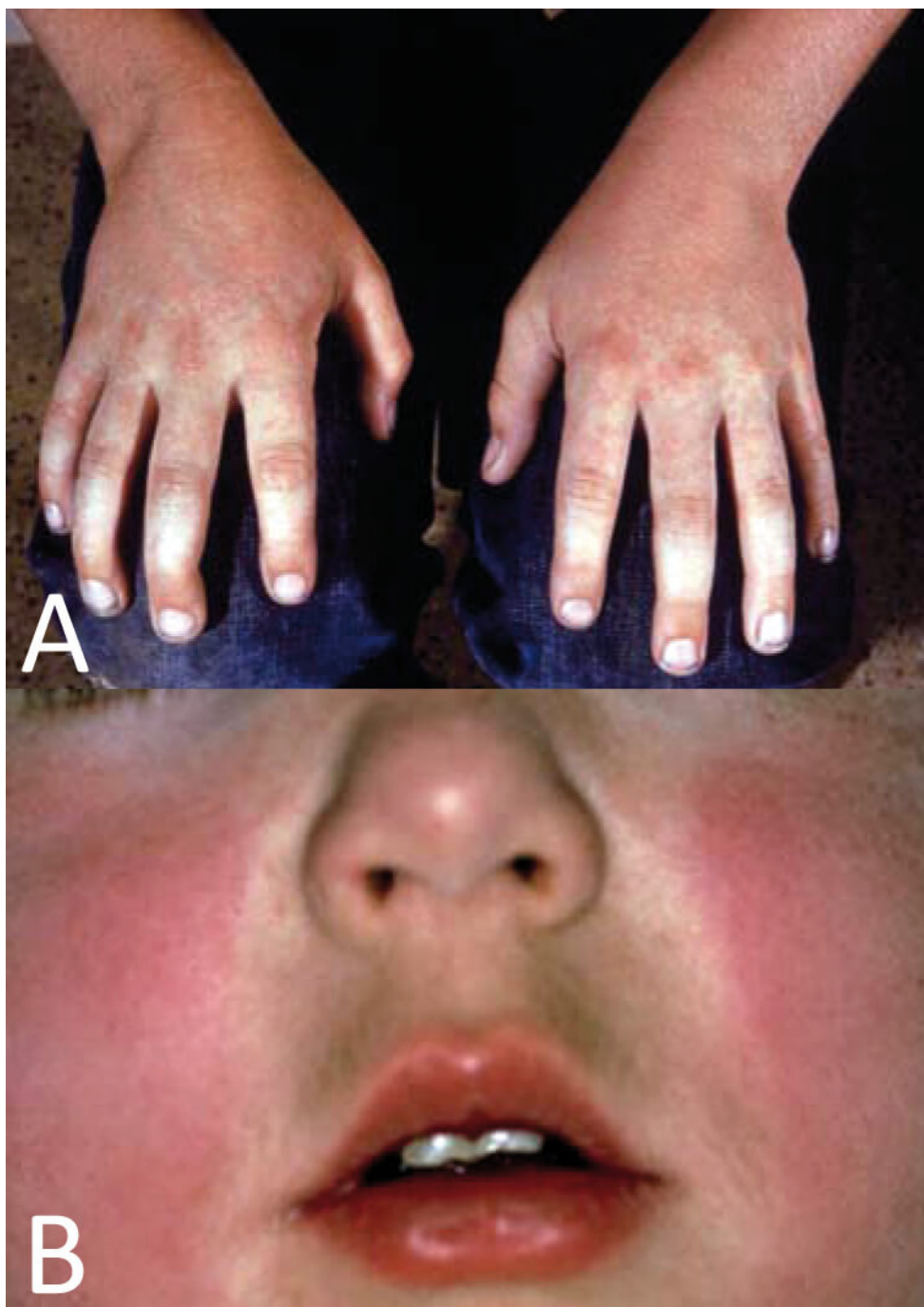
2.6.4.4 Quadro clínico

Após o período de incubação, o paciente apresenta o pródromo com sintomas gripais leves que passam despercebidos; algo digno de nota para um diferencial seriam as artralguas, que são frequentes. Após 7 a 10 dias, o paciente evolui para cura ou manifesta os achados cutâneos clássicos, que consistem em 3 estágios:

1. Exantema facial nas regiões malares (que poupa sulcos nasogenianos), que possuem diversas regras de memorizações, como “cara esbofetada”, “cara de palhaço”, “queimadura solar” etc.;
2. Erupção exantemática com predomínio de extremidades, incluindo regiões palmoplantares;
3. Clareamento do eritema da extremidade, deixando aspecto rendilhado bem característico (quase patognomônico).

Em adultos, raramente surgem os sintomas cutâneos, e a apresentação é de poliartralgia súbita, em especial, entre mulheres. Uma crise de aplasia de medula é rara, mas pode ser complicação pelo parvovírus B19.

Figura 2.16 - Eritema infeccioso ou quinta doença



Legenda: (A) aspecto rendilhado das extremidades; (B) “cara esbofetada”.

2.6.4.5 Métodos diagnósticos

Sempre é necessária a confirmação em situações especiais como gravidez e imunossuprimidos, e, nesse caso, podem ser

feitos sorologia IgM ou exames de biologia molecular, como PCR e hibridização *in situ*. A maioria dos casos, em contrapartida, tem o diagnóstico baseado apenas na história e nos achados do exame físico. O diagnóstico diferencial se faz com farmacodermias e todas as doenças exantemáticas.

2.6.4.6 Tratamentos

Por ser uma doença benigna e autolimitada, não são requeridos tratamentos específicos. Podem ser necessários anti-histamínicos para alívio do prurido e analgésicos sem ácido acetilsalicílico para controle das dores articulares.

2.7 DOENÇA MÃO-PÉ-BOCA

2.7.1 Introdução

Trata-se de um subtipo de exantema dentro do grupo das enteroviroses, que cursa com lesões puntiformes vesicopetequiais, acometendo as regiões que dão nome à doença.

2.7.2 Epidemiologia

A doença é universal, sem predileção por raça ou sexo, e pode acometer qualquer idade, sendo mais frequente em crianças pré-escolares. Costuma ocorrer em surtos recorrentes, mais comuns no verão e na primavera.

2.7.3 Fisiopatologia

Os agentes causadores são Coxsackievirus A16 ou enterovírus 71, principalmente nas epidemias; outros subtipos (A5, A7 e A9) são causadores esporádicos. O contágio acontece pelo contato direto com secreções, possivelmente por perdigotos aéreos, oral-oral e fecal-oral.

2.7.4 Quadro clínico

O período de incubação tem, em média, 5 dias e é seguido de um breve pródromo (2 dias) com sintomas gripais leves, principalmente dor de garganta. As lesões iniciam-se na cavidade oral e são vesículas sobre base eritematosa confundidas com aftas; dias depois, surgem lesões nas extremidades, nem sempre presentes (principalmente em adultos). As mãos são mais frequentemente atingidas do que os pés, e não há sintomas. A resolução é espontânea em 7 a 10 dias. Outros locais acometidos são as nádegas e os braços. O enterovírus 71 está mais associado a complicações como pneumonia, meningoencefalite e miocardite, podendo haver casos fatais.

2.7.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é facilmente obtido pela base clínica, e nem mesmo exames gerais são necessários. O vírus pode ser isolado de raspado da vesícula ou das mucosas e também nas fezes por meio de PCR, mas esse exame é pouco utilizado.

2.7.6 Tratamento

O tratamento é apenas de suporte, para alívio principalmente da dor pelas lesões orais e de faringe, que dificultam a

deglutição. Não é necessário isolamento, pois o vírus pode ser encontrado até 1 mês do início do quadro.

Quadro 2.3 - Resumo das doenças exantemáticas

Doenças	Agentes	Períodos de incubação	Clínicas
Sarampo	Paramixovírus	10 a 14 dias	Quadro gripal Erupção craniocaudal Manchas de Köplik
Rubéola	Togavírus	15 dias	Exantema centrífugo Adenomegalias cervical e geral Mancha de Forchheimer (palato)
Exantema súbito	Herpes-vírus 6/7	5 a 15 dias	Febre alta e efêmera Ausência de quadro gripal Manchas de Nagayama
Eritema infeccioso	Parvovírus B19	4 a 21 dias	Artralgia marcante “Cara esbofeteada” Eritema rendilhado Extremidades
Mão-pé-boca	Coxsackievirus e enterovírus	5 a 7 dias	Lesões na cavidade oral Extremidades

2.8 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NA DENGUE

As manifestações dependem da forma apresentada:

- 1. Oligossintomática:** manifestação febril acompanhada de um exantema que faz diferencial com as doenças supracitadas

(cl clinicamente indistinguível);

2. Clássica: erupção cutânea em geral maculopapulosa, podendo ser apenas maculosa ou até mesmo urticariforme. Acomete de 50 a 80% dos pacientes. Algumas manifestações hemorrágicas simples podem existir (petéquias e pequenas equimoses). Eflúvio telógeno (queda de cabelo) pode surgir durante ou após período de convalescença da dengue clássica;

3. Hemorrágica: caracteriza-se por múltiplas petéquias, víbices (lesões hemorrágicas lineares) e equimoses extensas (Figura 2.17).

Figura 2.17 - Exantema maculopapular na dengue clássica e forma hemorrágica com equimoses



2.9 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NA ZIKA E NA CHIKUNGUNYA

Ambas cursam com exantema maculopapular disseminado, que tende a ser mais precoce (nas primeiras 24 horas da doença) no caso da *zika* e de 48 a 72 horas na *chikungunya*. O prurido é mais frequente na *chikungunya* (até 80% dos casos),

porém é mais intenso na *zika*. O aspecto é o mesmo do relatado na dengue.

Quais **dermatoviroses** são **prevenidas** por **vacinação** e qual a **importância** desta na infecção pelo **HPV**?

As dermatoviroses também são importantes causadoras de ISTs, tendo alguns subtipos de HPV com implicação na oncogênese dos tumores de colo uterino. Esses subtipos recentemente tiveram vacinas produzidas e atualmente são disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Além do HPV, herpes-zóster/varicela, sarampo e rubéola também são preveníveis pela vacinação.

DOENÇAS INFECTO- CONTAGIOSAS BACTERIANAS AGUDAS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti



Você sabe **quais** são os **antibióticos** mais **usados** nas **infecções** bacterianas **agudas** da **pele**?

3.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo são tratados os quadros provocados por bactérias do tipo cocos, que, em sua maioria, consistem em casos não complicados com resolução após a introdução dos antibióticos.

A minoria dos casos tem evolução desfavorável e necessita de intervenções mais agressivas. Como em qualquer infecção, há sempre a preocupação da resistência bacteriana, infelizmente cada vez mais comum, devido ao uso indiscriminado dos antibióticos, principalmente os tópicos em formulações combinadas, que acabam “queimando” o uso de suas apresentações sistêmicas (como gentamicina, eritromicina, cloranfenicol etc.).

3.2 IMPETIGO E ECTIMA

3.2.1 Introdução

A infecção superficial da pele causada por *Streptococcus* ou *Staphylococcus* é o impetigo, e sua forma evolutiva, que causa úlcera mais profunda, é o ectima.

3.2.2 Epidemiologia

A infecção é comum em crianças de classes sociais menos privilegiadas, em razão das más condições de higiene.

Os quadros recorrentes são transmitidos por portadores são, devido às colonizações nasal e inguinocrural.

3.2.3 Fisiopatologia

Podem-se dividir os mecanismos de agressão por ação direta do micro-organismo ou com lesões de hipersensibilidade a distância, como na complicação renal, e a síndrome da pele escaldada estafilocócica.

O contágio se dá por inoculação direta da lesão ou por roupas contaminadas. Algumas cepas de *Staphylococcus aureus* produzem toxinas esfoliativas que levam à formação de bolhas por clivagem na epiderme, daí os quadros de impetigos bolhosos estarem mais associados ao *S. aureus*, e o impetigo crostoso, mais associado ao *Streptococcus*. O ectima é mais associado ao *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A.

Algumas cepas de *Streptococcus* podem provocar, como complicação, glomerulonefrite pós-estreptocócica (18 a 21 dias após o impetigo), assim como ocorre com outras infecções, como otites, sinusites e amigdalites (10 dias após).

3.2.4 Quadro clínico

O impetigo não bolhoso inicia-se com pústulas que se rompem e deixam lesões exulceradas com crostas melicéricas encimadas (o nome “melicérica” vem da cor, que lembra mel); o quadro bolhoso tem início já com grandes bolhas, que evoluem para o mesmo tipo de lesão, ora mencionado, e é mais comum em lactentes. A face, principalmente nas regiões perioral e perinasal, é o local mais acometido, menos frequente nas extremidades. O prurido pode estar presente, e a coçadura é responsável pela disseminação das lesões.

O ectima normalmente é uma lesão única, ulcerada, com fundo purulento e borda crostosa circundada por eritema, costuma ser dolorosa e, por sua vez, é comum principalmente nos membros inferiores.

Figura 3.1 - Pápulas, placas e exulcerações com crostas melicéricas nas regiões perioral e perinasal caracterizando impetigo crostoso



Figura 3.2 - Além das lesões erosivas crostosas, lesões bolhosas que indicam infecção por *S. aureus*



3.2.5 Métodos diagnósticos

O aspecto clínico oferece o diagnóstico, sem a necessidade de exames confirmatórios. A cultura e o antibiograma podem ser

solicitados se não há resposta ao tratamento empírico inicial. Aquela também é realizada na mucosa nasal nos casos recorrentes. No exame anatomopatológico do impetigo bolhoso, a clivagem é intraepidérmica, logo abaixo da camada granulosa.

3.2.6 Tratamentos

No impetigo recorrente, deve-se realizar a descolonização bacteriana do paciente e de seus familiares com uso de antibióticos tópicos.

A maioria dos casos é resolvida com o uso de sabões antissépticos e antibióticos tópicos (mupirocina, ácido fusídico, entre outros). Alguns casos disseminados requerem antibióticos sistêmicos, como cefalosporinas (cefalexina) ou macrolídeos (azitromicina). Atenção deve ser dada à escolha do antibiótico correto (Quadro 3.1).

Em casos recorrentes de impetigo, deve-se proceder à descolonização bacteriana do paciente e familiares com uso de antibióticos tópicos, como a mupirocina tópica usada na mucosa nasal para tratar os carreadores, em um regime de 1 semana/mês por cerca de 6 meses.

Diante de um caso de impetigo bolhoso, devem-se evitar penicilina e seus derivados, devido ao fato de *S. aureus* ser resistente naturalmente.

Quadro 3.1 - Agente causador e tratamento dos impetigos

	Crostoso	Bolhoso
Agentes	Mais <i>Streptococcus</i> , principalmente <i>S. pyogenes</i> , do que <i>Staphylococcus</i>	Sempre <i>Staphylococcus aureus</i>
Antibióticos	Penicilina ou derivados	Cefalosporinas

3.3 FURÚNCULOS, CARBÚNCULOS E ABSCESSOS

3.3.1 Introdução

Os 3 pertencem a um espectro de uma mesma doença causada por *Staphylococcus aureus* e são diferenciados por algumas particularidades.

Os furúnculos são pequenos abscessos causados por *Staphylococcus* e Gram negativos que envolvem o folículo piloso e o tecido circunjacente. Quando se conectam profundamente com a disseminação do quadro, surgem os carbúnculos.

Já as coleções supurativas maiores e mais profundas são os abscessos.

3.3.2 Epidemiologia

Não há predileção por idade, porém é mais comum nas classes sociais menos privilegiadas.

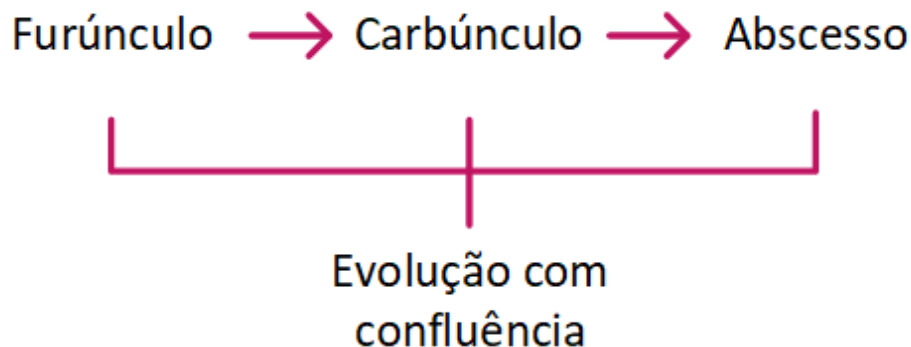
Os quadros recorrentes são comuns em imunossuprimidos, idosos e desnutridos, havendo, ainda, associação a portadores sãos devido às colonizações nasal e inguinocrural.

3.3.3 Fisiopatologia

Entre os fatores predisponentes, além da colonização nasal, estão o uso de roupas justas (causando oclusão folicular), calor, umidade local e má higiene.

Os agentes etiológicos são dependentes da área afetada, como o *Staphylococcus* nas lesões de tronco, cabeça e pescoço, ou o predomínio de Gram negativos (em vez de *Staphylococcus* e *Streptococcus*) como *E. coli* e *Enterococcus* nas infecções perineais.

Figura 3.3 - Evolução das lesões supurativas



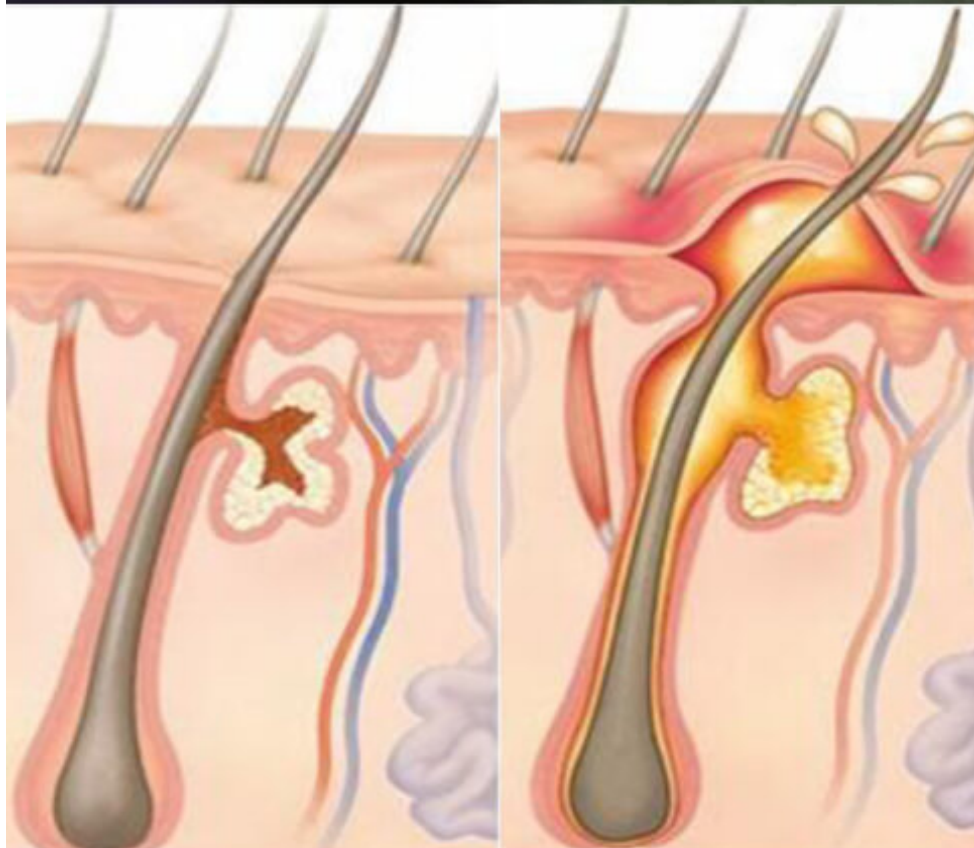
Fonte: elaborado pelos autores.

3.3.4 Quadro clínico

Os furúnculos são nódulos eritematosos que podem drenar material purulento. São comuns nas axilas, nas mamas, no

pescoço, na face e nas nádegas. Lesões maiores e confluentes caracterizam o carbúnculo, que pode vir acompanhado de febre e prostração. Os abscessos são tumorações ainda maiores e mais profundas, de 1 a 3 cm (ou mais), com sinais flogísticos proeminentes e dolorosos à palpação. Podem surgir em qualquer região, e deve-se ter atenção para os casos de períneo, que podem representar fistulizações de infecções internas ou de doença de Crohn.

Figura 3.4 - Furúnculo com intenso flogismo



Normal

Infectado

3.3.5 Métodos diagnósticos

Trata-se de diagnose eminentemente clínica. Exames de microbiologia (cultura e antibiograma) são auxiliares no caso de escolha dos antibióticos.

3.3.6 Tratamentos

Os furúnculos, quando únicos, podem ser tratados simplesmente com drenagem por punctura. Carbúnculos e casos de furunculoses extensas necessitam de antibióticos orais (cefalosporinas ou macrolídeos, já que as penicilinas não cobrem *S. aureus*), e, eventualmente, a oxacilina intravenosa pode ser usada, caso a infecção seja maior. Nos casos recorrentes, o tratamento deve corrigir os fatores predisponentes como má higiene e colonização da mucosa nasal.

A maioria dos abscessos é tratada obrigatoriamente com drenagem cirúrgica (“abscesso drenado, abscesso curado”), seguida da limpeza local do espaço morto com soro fisiológico. Casos que não respondem às medidas iniciais, com sintomatologia sistêmica ou complicadas com celulite, requerem antibióticos sistêmicos, e a escolha vai depender do agente de que se suspeita.

3.4 ERISPELA

3.4.1 Introdução

É entendida como infecção cutânea aguda com rápida disseminação e frequentemente acompanhada por sintomas e sinais sistêmicos.

3.4.2 Epidemiologia

É mais comum em adultos jovens e, principalmente, em idosos. Casos em crianças são raros. Diabéticos têm maior incidência.

3.4.3 Fisiopatologia

Novamente, a presença de quebras da barreira da pele funciona como porta de entrada com acometimento da derme; isso ocorre, por exemplo, em casos de tinhas interdigitais, úlceras de estase nos membros inferiores ou herpes-simples. Alguns casos são mais comuns em patologias com disfunção dos linfáticos, e acaba por ocorrer um círculo vicioso, pois a própria erisipela provoca maior dano nesses vasos.

O agente causador mais frequente é o *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), embora outras bactérias já tenham sido descritas. As formas bolhosas são, também, associadas à ação de exotoxinas do *S. aureus*. Nas formas bolhosas em pacientes que possuem contato com meio aquático (pescadores, por exemplo), há associação a organismos Gram negativos.

Os principais fatores associados à erisipela funcionando como porta de entrada são: tinhas interdigitais; linfedema; úlceras de membros inferiores; herpes-simples; ferimentos cortantes.

3.4.4 Quadro clínico

O aspecto-chave é uma área eritematosa com rápida disseminação na periferia, sendo as bordas bem delimitadas

com projeções do tipo “pseudópodes” presentes. Pode ser acompanhada de dor local, adenomegalia reacional e febre com calafrios. Uma variante com bolhas e vesículas é denominada erisipela bolhosa.

Os locais mais acometidos são membros inferiores e face (malar/zigomática). Em mastectomizadas, com alterações linfáticas secundárias, pode haver o acometimento dos membros superiores. Pode evoluir para celulite e complicar com necrose local, abscessos profundos e fasciite necrosante. Complicações fatais, como endocardite e glomerulonefrite, são possíveis.

Figura 3.5 - Erisipela: placa eritematosa bem delimitada em membro inferior



3.4.5 Métodos diagnósticos

Raramente, o *S. pyogenes* pode ser isolado na cultura da lesão ou do fluido de bolhas. A positividade da hemocultura também é baixa (< 5%). O diagnóstico diferencial é feito com eczemas (sem febre) e celulite (mais profunda).

#IMPORTANTE

O principal diagnóstico diferencial da erisipela é o eczema de estase, que não cursa com febre e/ou leucocitose com desvio.

3.4.6 Tratamentos

Os *Streptococcus* ainda são sensíveis à penicilina e podem ser tratados, em casos leves, com medicação por via oral (amoxicilina), ou em regimes com penicilina intramuscular/intravenosa. Os esquemas devem ser mantidos por, pelo menos, 2 semanas, para diminuir a chance de recorrência. Se o comprometimento for mais profundo, deve-se suspeitar de outros micro-organismos, sendo necessários antibióticos de espectro mais amplo, preferencialmente com a ajuda de cultura e antibiograma (cefalosporinas e macrolídeos). Devem-se realizar repouso e elevação do membro em caso de erisipela em membros inferiores.

Profilaticamente, devem-se tratar as dermatofitoses (tinha das unhas e dos pés), e, em casos recorrentes, a penicilina benzatina pode ser mantida em regime mensal por 6 a 12 meses.

3.5 CELULITE

3.5.1 Introdução

Infecção bacteriana de pele e subcutâneo com envolvimento de estruturas mais profundas, como fáscia, músculos e tendões.

3.5.2 Epidemiologia

Doença muito heterogênea, sendo difícil definir padrões epidemiológicos.

3.5.3 Fisiopatologia

A infecção se dá pela porta de entrada prévia, sendo as feridas cirúrgicas as causas mais frequentes. A rápida disseminação é devida à ação das enzimas líticas bacterianas. Os agentes dependem do mecanismo de trauma prévio e da localização:

1. ***Streptococcus***: cirurgias gerais, ortopédicas ou vasculares;
2. ***Staphylococcus***: feridas abertas ou úlceras;
3. **Gram negativos e anaeróbios**: mordeduras de animais;
4. ***Haemophilus influenzae***: celulite periorbitária em criança (< 2 anos);
5. **Micoses profundas (zigomicose)**: face em diabéticos.

3.5.4 Quadro clínico

As pernas são os locais mais acometidos. Aparecem eritema e edema de limites e bordas mal delimitados. A dor é mais importante e pode limitar a mobilização do membro afetado. Necrose com ulcerações e abscessos é frequente. Os acometimentos submandibular e cervical (angina de Ludwig), muitas vezes associados a abscessos dentários, podem ter dor importante e risco de obstrução de vias aéreas e/ou disseminação para o mediastino, sendo por isso uma urgência médica.

Quadro 3.2 - Diferenciação entre erisipela, celulite e eczema

Erisipela	Celulite	Eczema
Restrita às camadas superficiais da pele	Envolvimento de estruturas mais profundas como fáscia, músculos e tendões	Envolvimento superficial
Eritema e edema com bordas bem delimitadas	Bordas limitantes de difícil distinção	Eritema com descamação em áreas bem delimitadas
Dor pouco importante	Dor relevante	Ausência de febre e dor, mas muito pruriginoso
Recorrência frequente	Recorrência rara	Recorrência frequente na presença de insuficiência venosa (varizes)
Agente: <i>Streptococcus</i>	Agentes: <i>Streptococcus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus</i> sp.	--

3.5.5 Métodos diagnósticos

A cultura de secreção ou do tecido é usada para guiar terapia antimicrobiana, mas o diagnóstico é clínico em sua essência. O diagnóstico diferencial é feito com eczemas (sem febre) e erisipelas nos casos iniciais (ainda superficializados – Quadro 3.2). Tardiamente, o principal diferencial se dá com trombose venosa profunda (edema mais frio).

3.5.6 Tratamentos

Os pacientes com sintomas sistêmicos devem ser internados para iniciar o tratamento parenteral; posteriormente, com a melhora, pode-se trocar para esquemas orais. Os antibióticos mais utilizados são as cefalosporinas e quinolonas,

principalmente ciprofloxacino. Em casos de pé diabético, costuma-se associar ciprofloxacino com clindamicina. Alguns pacientes são considerados de alto risco: dor desproporcional ao achado dermatológico, lesões hemorrágicas, bolhas, áreas de anestesia, crepitação (enfisema cutâneo) e toxemia. Esses casos exigem internação hospitalar e antibioticoterapia intravenosa com oxacilina. Pode ser necessária avaliação cirúrgica para drenagem e debridamento.

3.6 SÍNDROME ESTAFILOCÓCICA DA PELE ESCALDADA

3.6.1 Introdução

Dermatite esfoliativa e bolhosa causada por toxinas epidermolíticas de *Staphylococcus*.

3.6.2 Epidemiologia

Praticamente restrita a crianças (principalmente recém-nascidos), podendo ocorrer surtos epidêmicos em berçários e creches. Há predomínio no sexo masculino à proporção de 2:1.

3.6.3 Fisiopatologia

A bactéria causadora é o *Staphylococcus aureus* de fagotipos do grupo 2, capazes de produzir exotoxinas A e B que levam à clivagem intraepidérmica na camada granulosa por alterarem as moléculas de adesão denominadas desmogleínas do tipo 1 (mesmo alvo do pêfigo foliáceo ou “fogo selvagem”).

A síndrome estafilocócica da pele escaldada é desencadeada pelas exotoxinas, e não pela bactéria em si, sendo as bolhas assépticas.

3.6.4 Quadro clínico

Normalmente, na história, está presente um foco infeccioso prévio, como conjuntivite, otite ou sinusite. O paciente começa a apresentar febre e queda do estado geral, e, em seguida, surge rash eritematoso generalizado. Com a evolução, aparecem grandes áreas de desprendimento da epiderme, havendo, inclusive, positividade do sinal de Nikolsky (pressão e tração levam ao desprendimento provocado pelo examinador). O eritema é mais acentuado nas áreas de dobras e periorificiais. Algumas bolhas íntegras podem ser vistas. Apesar do quadro cutâneo dramático e assustador, as crianças não ficam comprometidas sistemicamente, e as taxas de mortalidade não são altas como na Necrose Epidermolítica Tóxica (NET). Não há acometimento mucoso, como na síndrome de Stevens-Johnson ou na NET.

3.6.5 Métodos diagnósticos

A cultura de secreção da área nasofaríngea, conjuntival ou anal pode demonstrar a infecção pelo *Staphylococcus aureus*. A biópsia para exame anatomopatológico mostra bolha de clivagem intraepidérmica.

3.6.6 Tratamento

O tratamento deve ser realizado por meio de antibiótico com cobertura para *Staphylococcus* de comunidade (penicilinase-resistentes). Cefalosporinas de primeira geração são eficazes, bem como a oxacilina. Terapia de suporte e curativos são empregados nos cuidados gerais, e devem-se investigar possíveis portadores na comunidade ou instituição em questão.

Você sabe **quais** são os **antibióticos** mais **usados** nas **infecções** bacterianas **agudas** da **pele**?

Em sua maioria, as infecções agudas da pele são casos não complicados, com resolução após a introdução dos antibióticos, como penicilina/derivados, cefalosporinas e macrolídeos. A minoria dos casos tem evolução desfavorável e necessita de intervenções mais agressivas. Como em qualquer infecção, há sempre a preocupação da resistência bacteriana, infelizmente cada vez mais comum, devido ao uso indiscriminado dos antibióticos, principalmente os tópicos, em formulações combinadas, que acabam “queimando” o uso de suas apresentações sistêmicas, como gentamicina, eritromicina, cloranfenicol etc. Por isso, topicamente, dá-se preferência para bacitracina e mupirocina, que não têm apresentação sistêmica.

DOENÇAS INFECTO- CONTAGIOSAS BACTERIANAS CRÔNICAS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

4

Por que a **sífilis** é chamada de “**grande imitadora**”?

4.1 HANSENÍASE

4.1.1 Introdução

A hanseníase era conhecida como lepra, mas o nome caiu em desuso devido à forte estigmatização da doença.

Historicamente, há relatos do Egito Antigo e na Bíblia de pessoas afetadas. Outro aspecto interessante são os leprosários, centros em que os doentes eram isolados do mundo e ali viviam, constituindo uma nova família e um novo círculo social, e os cemitérios de leprosos, que perduraram até meados do século XX em alguns países, incluindo o Brasil.

O agente causador é o *Mycobacterium leprae*, conhecido como bacilo de Hansen, um Bacilo Álcool-Ácido-Resistente (BAAR), intracelular obrigatório, que se cora positivo com o método de Ziehl-Neelsen (como o *Mycobacterium tuberculosis*), sendo normalmente empregada uma variante dessa coloração, chamada método de Fite-Faraco, para o diagnóstico.

4.1.2 Epidemiologia

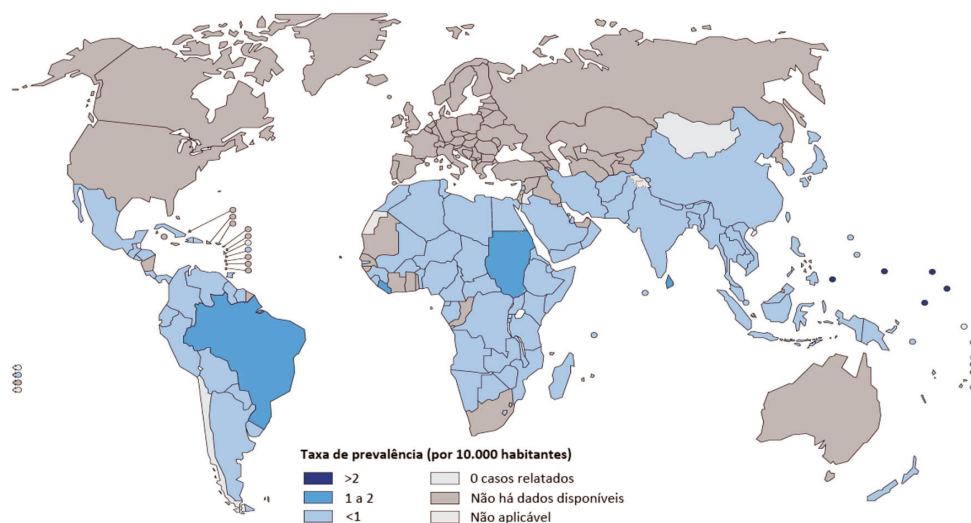
Trata-se de uma doença universal, rara nos países de primeiro mundo, exceto pela imigração, havendo uma expectativa, por parte da Organização Mundial da Saúde (OMS), de erradicação da doença. Permanece ativa no Sudeste Asiático (principalmente na Índia), no Norte da África e em alguns países da América Latina. Em 2016, segundo a OMS, 143 países reportaram 214.783 casos novos de hanseníase, o que representa uma taxa de detecção de 2,9 casos por 100.000 habitantes. No Brasil, no mesmo ano, foram notificados 25.218 casos novos, perfazendo uma taxa de detecção de 12,2/100.000 habitantes. Esses parâmetros classificam o país como de alta carga para a doença, sendo o segundo com o maior número de casos novos registrados no mundo. As regiões Centro-Oeste e Norte apresentam as maiores taxas médias de detecção geral no período de 2012 a 2016, enquanto as menores foram registradas nas regiões Sul e Sudeste. Dessa forma, a doença é considerada endêmica no Brasil, mas sua incidência está diminuindo nos últimos anos.

É exclusiva dos humanos, com relatos de encontro do bacilo em tatus, porém estes são apenas reservatórios da doença. As crianças menores de 15 anos raramente são afetadas, e quando isso ocorre é um forte indício de alta endemicidade.

Apesar de ser uma doença com alta contagiosidade, felizmente tem baixa patogenicidade, ou seja, muitas pessoas têm o contato, porém a doença não evolui para infecção concretizada.

A maioria dos casos se dá pela transmissão entre os contactantes íntimos familiares por intermédio de perdigotos de pacientes com infecção ativa e que não iniciaram o tratamento (após a primeira dose, a transmissão cai 99,99%), sendo necessário um contato íntimo prolongado. O período de incubação é longo, em média de 5 anos, podendo variar de meses a 20 anos. Trata-se de doença de notificação compulsória.

Figura 4.1 - Prevalência global de hanseníase



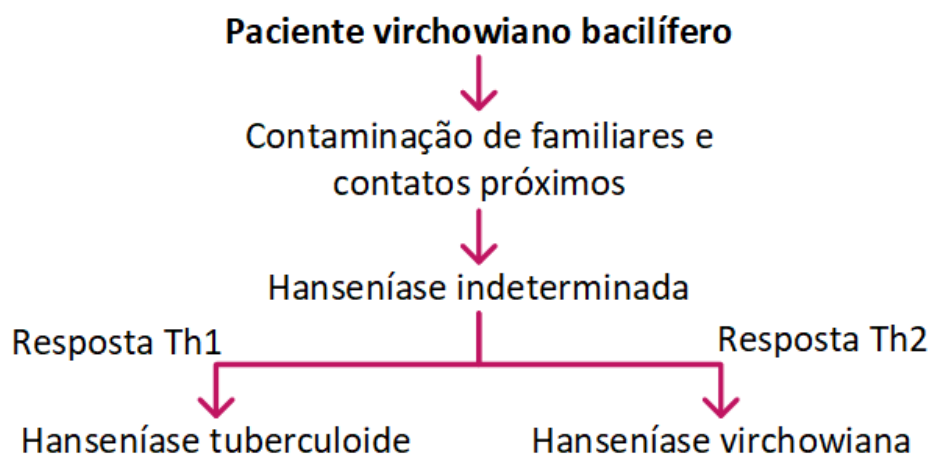
Fonte: adaptado de Organização Mundial da Saúde, 2016.

4.1.3 Fisiopatologia

A grande preocupação é a propriedade da hanseníase de provocar danos irreversíveis nos nervos periféricos, levando a incapacidades físicas e amputações. Esses danos ocorrem apenas pela ação do sistema imunológico contra o bacilo, que fica alojado em pontos específicos, como nas células de Schwann de nervos periféricos e macrófagos da pele, além da mucosa respiratória. Pacientes que elaboram resposta imune

celular competente do tipo Th1 podem erradicar a moléstia de Hansen ou permanecer no polo tuberculoide da doença; já aqueles com resposta de predomínio Th2 ficam mais bacilíferos e desenvolvem características de doença do polo virchowiano. Só os indivíduos desse polo são capazes de transmiti-la, e isso se dá com a entrada do bacilo pelas vias aéreas superiores, por meio de perdigotos exclusivamente de pacientes multibacilares. Pacientes com HIV podem merecem atenção quanto às reações hansênicas do tratamento que podem ocorrer com maior gravidade.

Figura 4.2 - Fisiopatologia da hanseníase



Fonte: elaborado pelos autores.

4.1.4 Quadro clínico

Didaticamente, classifica-se a hanseníase em polos virchowiano e tuberculoide (classificação de Ridley-Jopling). O estágio inicial (estado do paciente ainda indefinido) é chamado “hanseníase indeterminada” e caracteriza-se por poucas lesões, normalmente máculas hipocrômicas com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa. Com a

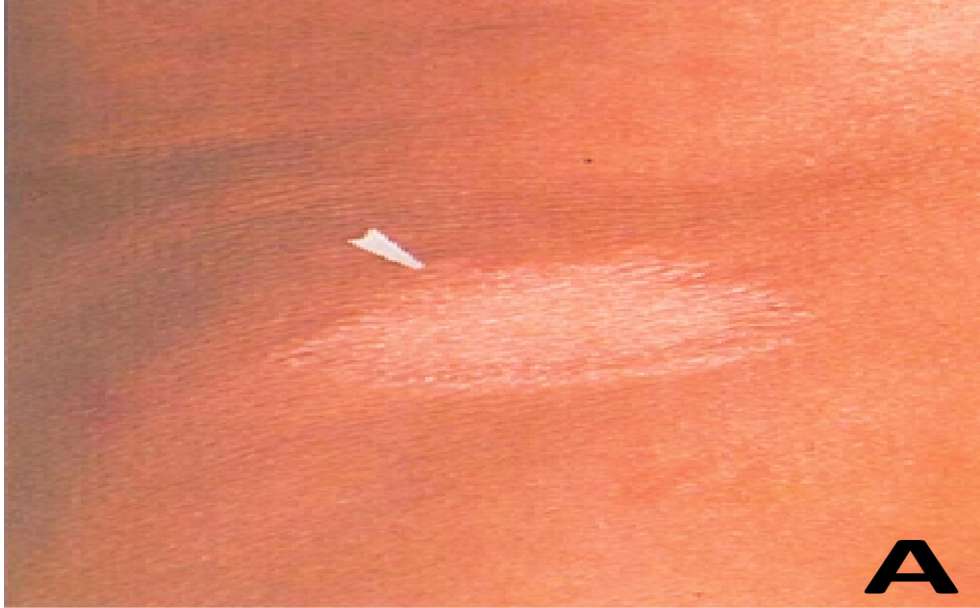
evolução da doença, o paciente pode migrar para um dos polos a seguir:

1. Hanseníase virchowiana: caracterizada por grande número de lesões, do tipo nódulos e placas eritematoacastanhadas e infiltradas; a infiltração da face é comum (fácies leonina) e também a madarose (perda das sobrancelhas). Quando realizada, a baciloscopia é fortemente positiva, com grande número de bacilos íntegros. As alterações da sensibilidade são mais tardias e menos frequentes. Há comprometimento sistêmico de mucosas respiratórias, olhos e outros órgãos, como baço, fígado, rins e testículos;

2. Hanseníase tuberculoide: caracterizada por pequeno número de lesões, sendo placas eritematosas com descamação fina bem definidas, com cura central e que são hipo ou anestésicas. A baciloscopia é negativa. As alterações neurais são intensas e precoces (dor, espessamento e perda das funções sensitivas e motoras), sendo os nervos ulnar e mediano mais acometidos (mão “em garra”). Não há acometimento de outros órgãos.

Os pacientes que não se estabilizam em nenhum desses polos são classificados como dimorfos e podem migrar na classificação de acordo com a resposta imunológica, em qualquer momento da evolução. Possuem lesões intermediárias, que podem tender mais para o tipo tuberculoide (dimorfo tuberculoide) ou para o polo virchowiano (dimorfo virchowiano). O Quadro 4.1 resume a classificação.

Figura 4.3 - Polos de hanseníase



A



B



C

Legenda: (A) hanseníase tuberculoide com uma placa clássica; (B) hanseníase virchowiana com madarose e infiltrações na face; (C) nódulos acastanhados nos membros inferiores em paciente virchowiano: hansenomas.

Quadro 4.1 - Resumo dos achados na hanseníase

	Tuberculoide	Dimorfotuberculoide	Dimorfa	Dimorfo virchowiana	Virchowiana
Lesões de pele	Placas eritemato-hipocrômicas bem delimitadas, com cura central e poucas lesões	Placas eritemato-hipocrômicas, com bordas elevadas mal delimitadas; lesões em número considerável	Placas irregulares eritematoacastanhadas do tipo foveolar (centro deprimido); lesões em número considerável	Pápulas e nódulos eritematoacastanhados brilhantes em grande número	Placas e nódulos eritematoacastanhados com áreas de infiltração intensa; lesões em grande número
Neuropatias	Mais intensas e precoces	Presentes precocemente, mas não tão intensas	Variável	Mais tardias, com diminuição leve	Bem tardias e discretas
Baciloscopia	Negativa	+/4, com apenas raros bacilos	++/4, com raros bacilos em globias	+++/4, com bacilos em globias	++++/4, com bacilos em globias
Teste de Mitsuda	+++/3	++ ou +	+ ou -	--	--

O polo tuberculoide se apresenta com poucas lesões, Mitsuda positivo e baciloscopia negativa; já o polo virchowiano

apresenta muitas lesões, Mitsuda negativo e baciloscopia positiva.

Outros aspectos importantes seriam os estados reacionais, que são quadros específicos decorrentes em qualquer momento da doença: ao diagnóstico, durante o tratamento (momento mais frequente) e após a alta. Basicamente, existem 2 tipos de estado reacional:

1. Tipo I ou reação reversa: é o mais comum e indica mudança no estado de imunidade do indivíduo por uma reação tipo IV de Gell-Coombs, podendo ser de melhora ou reação reversa/piora. Pode ocorrer modificação das lesões, nos casos de reação de melhora (ficam edemaciadas e pruriginosas), ou podem surgir lesões novas, no caso de reação reversa/piora. O grande temor é o comprometimento neural provocado pelo processo inflamatório e/ou infiltração de bacilos, podendo trazer consequências irreversíveis, por isso há necessidade de tratamento urgente nesses casos reacionais;

2. Tipo II ou eritema nodoso hansênico: devido a uma reação tipo III com depósitos de imunocomplexos, só ocorre nos virchowianos e dimorfovirchowianos, normalmente durante o tratamento. Caracteriza-se por nódulos subcutâneos dolorosos em qualquer parte do corpo, constituindo o eritema nodoso hansênico, quase sempre acompanhado de sinais e sintomas sistêmicos (febre, dores articulares e mal-estar). Também pode ter acometimento neural associado e iridociclite.

Há, ainda, um quadro conhecido como fenômeno de Lúcio, uma invasão maciça do endotélio por bacilos, levando a vasculite intensa e, conseqüentemente, a áreas de necrose na pele afetada, mas é raro no Brasil, sendo mais comum no México e na América Central.

As manifestações sistêmicas da hanseníase são infrequentes e estão resumidas no Quadro 4.2.

Quadro 4.2 - Manifestações sistêmicas da hanseníase

Órgãos	Descrições
Sistema nervoso	Neuropatias motoras, sensoriais e autonômicas
Olhos	Irite, conjuntivite e danos do nervo óptico
Sistema reticuloendotelial	Hepatoesplenomegalia infiltrativa
Sistema renal	Glomerulonefrite
Gônadas	Infiltração testicular

4.1.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico da hanseníase requer a presença de lesões de pele que tenham alteração da sensibilidade, ou comprometimento neural periférico que curse com alterações sensitivas. O teste de sensibilidade térmica é o método mais útil para investigar uma lesão suspeita de hanseníase e pode ser facilmente executado logo na primeira consulta, já que essa é a primeira função perdida pela lesão de ramúsculos nervosos. Posteriormente, perdem-se as sensibilidades dolorosa e tátil, nessa ordem.

Os métodos auxiliares mais usados são o teste de Mitsuda, que consiste na intradermoreação com antígenos preparados de tecidos infectados e que, na realidade, é mais prognóstico, pois mostra o estado imunológico; pode ser falso positivo em indivíduos que tiveram tuberculose. A pesquisa no sangue de anticorpos contra PGL-1 (antígeno glicolípido fenólico-1) é positiva em 95% dos virchowianos (lembrando que eles têm resposta Th2 que é mais humoral, portanto apresentam

sorologia positiva). O exame anatomopatológico tem como característica principal a presença de infiltrado inflamatório perineural nos casos indeterminados e tuberculoides (doença granulomatosa); entre os virchowianos, é fácil a visualização dos bacilos por meio das colorações para BAAR, sendo encontrados em grande quantidade.

O diagnóstico diferencial depende do tipo de lesão:

- 1. Indeterminada:** lesões hipocrômicas (pitíriase alba, vitiligo inicial e pitíriase versicolor);
- 2. Tuberculoide:** lesões eritematoinfiltrativas (tinha, eczema, eritema figurado, granuloma anular, sarcoidose, lúpus e tuberculose);
- 3. Virchowianos:** quadros disseminados (micose fungoide e leishmaniose).

É importante notar que em nenhum desses casos se altera a sensibilidade nas lesões.

4.1.6 Tratamento

É uma das doenças de notificação compulsória (somente após a confirmação diagnóstica), sendo um problema de saúde pública e que requer tratamento supervisionado em unidades de atendimento pelo Sistema Único de Saúde.

Apesar de ser uma doença curável, tem característica de cronicidade. Muitos dermatologistas defendem a opinião de que o indivíduo nunca deve receber alta, apesar de isso não ser consenso entre todos nem ser recomendado pela OMS.

Para simplificar o tratamento nas Unidades Básicas de Saúde, a OMS classifica os pacientes como multibacilares, com mais de 5 lesões de pele ou com baciloscopia de raspado

intradérmico positiva, e paucibacilares, com 5 ou menos lesões com baciloscopia de raspado intradérmico negativa. Essa classificação é meramente operacional e visa facilitar o tratamento na rede básica, pois a hanseníase é uma doença clinicamente heterogênea, o que dificulta a padronização do tratamento.

As medicações são administradas em esquema de poliquimioterapia, e nunca deve ser realizada monoterapia, como no passado. Nesse esquema, são utilizadas 3 medicações:

- 1. Rifampicina:** a todos os casos, em dose única mensal de 600 mg, supervisionada (o profissional de enfermagem presencia o ato de tomar a pílula);
- 2. Dapsona:** 100 mg/d a todos os pacientes;
- 3. Clofazimina:** apenas aos multibacilares, na dose de 300 mg, única mensal supervisionada + 50 mg/d (ou 100 mg em dias alternados).

Quadro 4.3 - Resumo do esquema de tratamento da hanseníase em suas formas paucibacilar e multibacilar

Drogas	Forma paucibacilar	Forma multibacilar
Rifampicina	Dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), com administração supervisionada	Dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), com administração supervisionada
Dapsona	Dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada	Dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada

Clofazimina	--	Dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg), com administração supervisionada, e dose diária de 50 mg autoadministrada
Seguimento dos casos	Comparecimentos mensais para medicação supervisionada, no período de tratamento de 6 a 9 meses	Comparecimentos mensais para medicação supervisionada, no período de tratamento de 12 a 18 meses

Aspecto das cartelas



Fonte: Guia Prático sobre a Hanseníase, 2017.

O tempo de tratamento também é polêmico, pois a OMS recomenda, aos casos paucibacilares, apenas 6 meses de rifampicina + dapsona e, aos casos multibacilares, 12 meses com as 3 medicações. Aos pacientes com grande número de lesões em que a melhora não foi tão considerável, pode ser necessário estender o tratamento por mais 12 meses. Esses regimes de 6 meses e 1 ano não são vistos com bons olhos por grandes hansenologistas, que julgam períodos insuficientes para tratamento. Portanto, casos paucibacilares devem receber 6 doses mensais em até 9 meses; casos multibacilares devem receber 12 doses mensais em até 18 meses (se necessário, pode-se estender por até 24 meses).

Indivíduo com lesão única sem envolvimento de tronco nervoso pode ser tratado com esquema ROM (Rifampicina 600 mg + Ofloxacino 400 mg + Minociclina 100 mg), em dose única supervisionada, recebendo alta a seguir.

Todo paciente deve ser examinado minuciosamente na busca de ferimentos e calos, que surgem sem que o paciente perceba devido à hipoestesia, evitando incapacidades permanentes.

Outro aspecto importante para a vigilância epidemiológica é a busca ativa dos contatos (todos aqueles que residiram com o paciente por pelo menos 5 anos). Estes devem ser examinados e podem ser tratados se apresentarem manifestações da doença ou receberem 1 dose da vacina BCG (2 doses, caso nunca a tenham recebido, com intervalo de 6 meses entre elas).

Vale ressaltar que a contaminação pelo HIV e a gestação não contraídicam o tratamento poliquimioterápico.

Finalmente, é importante mencionar os estados reacionais que devem ser tratados em caráter de urgência, dependendo das complicações. Nos casos de reação tipo I, com neurites, iridociclites ou orquiepididimites, deve ser usada prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg, com desmame gradual. Nos casos de reação tipo II/eritema nodoso hansênico, a talidomida é a droga de escolha, mas é proibida a mulheres em idade fértil, e, nesse caso, a prednisona também pode ser administrada. Essas exacerbações reacionais podem ocorrer mesmo após anos da alta, e fica sempre difícil diferenciá-las de possível recidiva; na dificuldade de resposta com os tratamentos já mencionados, a recidiva deve ser considerada, e o paciente,

encaminhado para nova terapia. Também é impossível diferenciar recidiva de reinfecção, mas isso nada muda quanto à necessidade de retratamento.

4.2 SÍFILIS

4.2.1 Introdução

A sífilis, também chamada de lues, é uma infecção sexualmente transmissível causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*, conhecida entre os dermatologistas como “a grande imitadora”, devido à diversidade de suas apresentações clínicas que acabam por entrar no diagnóstico diferencial de várias doenças dermatológicas. No passado, as formas crônicas eram mais presentes, sendo comuns os acometimentos esquelético, cardíaco e neurológico, além de ser uma importante causa de internação em hospitais psiquiátricos. Com a melhora dos métodos diagnósticos e da antibioticoterapia, essa doença vem sendo tratada em fases precoces, evitando, assim, sua evolução para as formas de pior prognóstico. Como a maioria dos pacientes é diagnosticada pelas lesões cutâneas, os dermatologistas são considerados experts nessa enfermidade.

4.2.2 Epidemiologia

Em termos absolutos, sua incidência e prevalência diminuíram devido à melhora dos tratamentos antibacterianos. No entanto, ao longo dos anos, alguns picos de piora foram vistos, seja na forma adquirida do adulto, seja na forma congênita.

Acomete mais a faixa etária de adultos jovens por terem exposição maior (16 a 30 anos). Não há predileção por sexo, raça ou distribuição geográfica, a menos que se analisem aspectos socioeconômicos, tornando-se mais comum em populações subdesenvolvidas, devido às más condições de higiene e educação sexual. Entre os fatores de risco associados estão os mesmos da AIDS, como prostituição e uso de drogas. Isso porque o contato pode ser direto e por transfusão sanguínea – nesse caso, a fase inicial do cancro é “pulada”, e a sífilis é dita “decapitada”.

A infecção pelo HIV também é um fator de complicação, e os pacientes coinfectados tendem a evoluir de forma mais agressiva e rápida, progredindo para as formas neurológicas terciárias com maior frequência, chamada de sífilis maligna precoce.

4.2.3 Fisiopatologia

O agente causador é o *Treponema pallidum*, uma bactéria espiroqueta (formato espiralado), com o homem como hospedeiro obrigatório. Nele, a bactéria vive nos tecidos, e a disseminação acontece logo nas primeiras horas, por via linfática e hematogênica; fora dos tecidos, dificilmente sobrevive (microaerofílico), por isso não é relatado como possível o contágio por roupas ou vasos sanitários.

Figura 4.4 - *Treponema pallidum*, uma bactéria espiralada



Fonte: *Infecção pelo Treponema pallidum em gestantes e sua transmissão vertical*, 2009.

O contágio se dá pela penetração da bactéria por áreas de fissuras na mucosa ou na pele, em que haja solução de continuidade. As lesões da fase recente (menos de 1 ano) são as com maior probabilidade de contágio. Independentemente do tecido infectado, ocorrerá processo inflamatório linfomononuclear e granulomatoso responsável pela destruição dos tecidos. Além disso, devido à presença dos espiroquetas no endotélio, há, também, endarterite, que pode gerar manifestações de oclusão da microvasculatura.

A imunidade, tanto humoral quanto celular, é dita incompleta, e as reinfecções são possíveis, ocorrendo de forma mais branda (pode não existir a fase primária de cancro, o que pode dificultar o diagnóstico).

4.2.4 Quadro clínico

Nas mulheres, a sífilis primária pode passar despercebida, pois o cancro pode estar interno nos órgãos genitais.

A sífilis caracteriza-se por 3 períodos distintos: sífilis primária, secundária e terciária, intercaladas com períodos de latência, nos quais não ocorrem manifestações clínicas, e o diagnóstico só é possível por exames laboratoriais:

1. Sífilis primária: após o contato com o indivíduo contaminado, há um período de incubação que pode durar de 2 a 3 semanas em média, e, em seguida, surge o cancro duro (protossifiloma), uma lesão ulcerada pequena, normalmente nos genitais, mas que pode ser em qualquer local, de fundo limpo e bordas bem delimitadas, surpreendentemente indolor. Costuma ocorrer linfadenomegalia regional, que é firme e, também, indolor. Nas mulheres, a lesão pode passar despercebida, dependendo da localização. Essas lesões primárias são altamente ricas em *Treponema*. Se não houver tratamento, o cancro se resolverá espontaneamente em 1 a 8 semanas, sem deixar cicatriz;

2. Sífilis secundária: após 2 a 8 semanas, inicia-se a fase com disseminação máxima das bactérias, surgindo então erupção difusa da pele e das mucosas associada à poliadenomegalia indolor. As lesões características são pequenas placas de até 10 mm de diâmetro, de cor vermelho-pálida e com fina descamação, as chamadas roséolas sifilíticas. Acometem, simetricamente, todo o tegumento e a região palmoplantar, o que é característico. Não há prurido associado, mas pode haver sintomas inespecíficos de infecção: indisposição, inapetência, artralgias etc. O cancro cicatrizado pode ser encontrado em até 25% dos casos. Pode ocorrer alopecia, dita “em clareira”. Alguns pacientes evoluem com lesões vegetantes e maceradas nas áreas de dobras (intertrigos), sendo denominadas *condylomata lata* (por lembrar o condiloma verrucoso). Erosões

nas mucosas oral, retal e genital também são comuns. Além da roséola, a fase secundária pode eventualmente manifestar-se com diversas outras lesões, como pápulas firmes, necróticas, lesões foliculares e outras, daí a sífilis ser chamada de “a grande imitadora”. Entre o término da fase secundária e o início da terciária, o paciente pode ficar assintomático por meses a anos, sendo muito variável esse intervalo de tempo. Assim, assintomáticos com menos de 1 ano dos primeiros sintomas e/ou contágio são classificados como tendo a sífilis latente precoce; aqueles com mais de 1 ano têm a sífilis latente tardia; essa também é a classificação em pacientes cuja sífilis é de duração ignorada. Nessa fase, o diagnóstico só é possível por meio de exames sorológicos feitos na rotina ou por investigação de outros quadros diferenciais da sífilis; além disso, muitos pacientes são curados ao receberem antibióticos por outras doenças e não chegam a evoluir para a fase terciária. Durante a fase da sífilis latente precoce, são comuns as reativações com lesões secundárias, e os pacientes tornam-se novamente infectantes, com possibilidade de disseminação da doença;

3. Sífilis terciária: os pacientes não tratados evoluem com desaparecimento das lesões secundárias e podem ficar por um grande período (2 a 10 anos) em fase de latência até surgirem as lesões da fase terciária. Estas representam um processo granulomatoso crônico e que atingem principalmente 4 tecidos: cutâneo, ósseo, cardiovascular e nervoso. Na pele, são chamadas de gomas sífilíticas, formadas por placas e nódulos infiltrativos que sofrem ulcerações, assumindo aspecto arqueado ou anular; costuma ser única ou em pequeno número (casos disseminados já foram relatados). Essas lesões gomatosas também podem destruir tecidos ósseos, causando dor e incapacitação. No sistema cardiovascular, a alteração mais frequente é endarterite de grandes vasos, principalmente a aorta, em que podem ocorrer aneurismas e insuficiência valvar. No sistema nervoso central, também há acometimento vascular, levando a pequenos infartos, principalmente do território vertebrobasilar; inflamação das meninges e paralisia de pares cranianos completam o quadro. Outro acometimento

clássico é desmielinização da coluna posterior das raízes dorsais, levando a manifestações de neuropatias periféricas conhecidas como *tabes dorsalis*; nela, os pacientes podem ter ataxia, arreflexia e disestesias (alterações da sensibilidade à dor e temperatura).

Sempre que um enunciado relata paciente jovem com lesões palmoplantares, é preciso lembrar-se da sífilis.

Figura 4.5 - Lesão ulcerada na glândula, com fundo limpo, caracterizando o cancro duro



Figura 4.6 - Sífilis secundária



Legenda: (A) lesões eritematodescamativas disseminadas na região torácica; (B) acometimento palmoplantar, que é frequente.

Figura 4.7 - Placa ulcerada no braço caracterizando a lesão de goma sífilítica da fase terciária



4.2.5 Métodos diagnósticos

Nem sempre é fácil diagnosticar a sífilis clinicamente, tanto do ponto de vista dermatológico quanto nos quadros terciários cardiovasculares e neurológicos. Sempre que há a suspeita, é necessário lançar mão dos exames laboratoriais, o que vale para pacientes assintomáticos ou com sintomas discretos e inespecíficos (sempre pensar em sífilis nos diferenciais). A maioria dos pacientes são diagnosticados na fase de sífilis latente tardia (assintomáticos com sorologias positivas).

Uma forma clássica de diagnóstico é a microscopia direta em campo escuro de raspado de lesão cutânea, na qual se podem visualizar os espiroquetas (formas semelhantes a “macarrão

parafuso”). Porém, esse método, dominado pelos antigos dermatologistas, caiu em desuso. Não há como fazer cultura do espiroqueta, apenas microscopia direta de raspado de lesão do cancro.

Para o diagnóstico, as sorologias são o método mais utilizado, e podem-se dividi-las em dois grupos: os exames não treponematosos (não específicos, como VDRL e RPR) e os treponematosos (de alta especificidade, como FTA-ABS e TPHA/MHA-TP). No primeiro grupo, o mais utilizado é o VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), seguido do RPR (*Rapid Plasma Reagin*), exames tituláveis com alta sensibilidade. São os métodos ideais na realização de rastreamento em pacientes suspeitos e/ou assintomáticos.

No segundo grupo, os mais utilizados são o FTA-ABS (podendo ser IgM ou IgG) e o TPHA/MHA-TP; ambos não têm a mesma sensibilidade do VDRL, mas levam vantagem na especificidade, além de se tornarem positivos mais precocemente, ainda na fase primária. De forma didática, podem-se, então, separar os exames:

- 1. Rastreamento:** com VDRL; se positivo, confirmar com FTA-ABS ou TPHA/MHA-TP;
- 2. Controle de tratamento:** VDRL, devendo haver diminuição dos títulos; títulos em elevação requerem intervenção terapêutica. Portanto, o seguimento terapêutico é feito com teste não treponêmico. Segundo o Ministério da Saúde (2015), os testes não treponêmicos devem ser realizados a cada 3 meses no primeiro ano de acompanhamento e a cada 6 meses no segundo ano. É indicação de sucesso de tratamento a diminuição dos títulos em torno de 2 diluições em 3 meses, e 3 diluições em 6 meses, após a conclusão do tratamento.

Mesmo após o tratamento, alguns exames permanecem positivos por anos; isso é comum com os exames

treponematosos e variável no caso do VDRL (costuma ficar positivo em títulos baixos menores do que 1:8); por isso, reinfeção só é constatada com elevação dos títulos, lembrando que ela é possível, pois na sífilis não há imunidade adquirida. Podem ocorrer resultados falsos positivos em algumas situações, como hanseníase, malária, borrelioses (como a doença de Lyme), leptospirose e lúpus eritematoso sistêmico. Uma causa de VDRL falso negativo é o efeito pró-zona, fenômeno de negatização do exame que acontece por excesso de anticorpos em relação à quantidade de antígenos que é oferecida; isso pode ocorrer no secundarismo precoce, e o exame deve ser repetido com soro diluído.

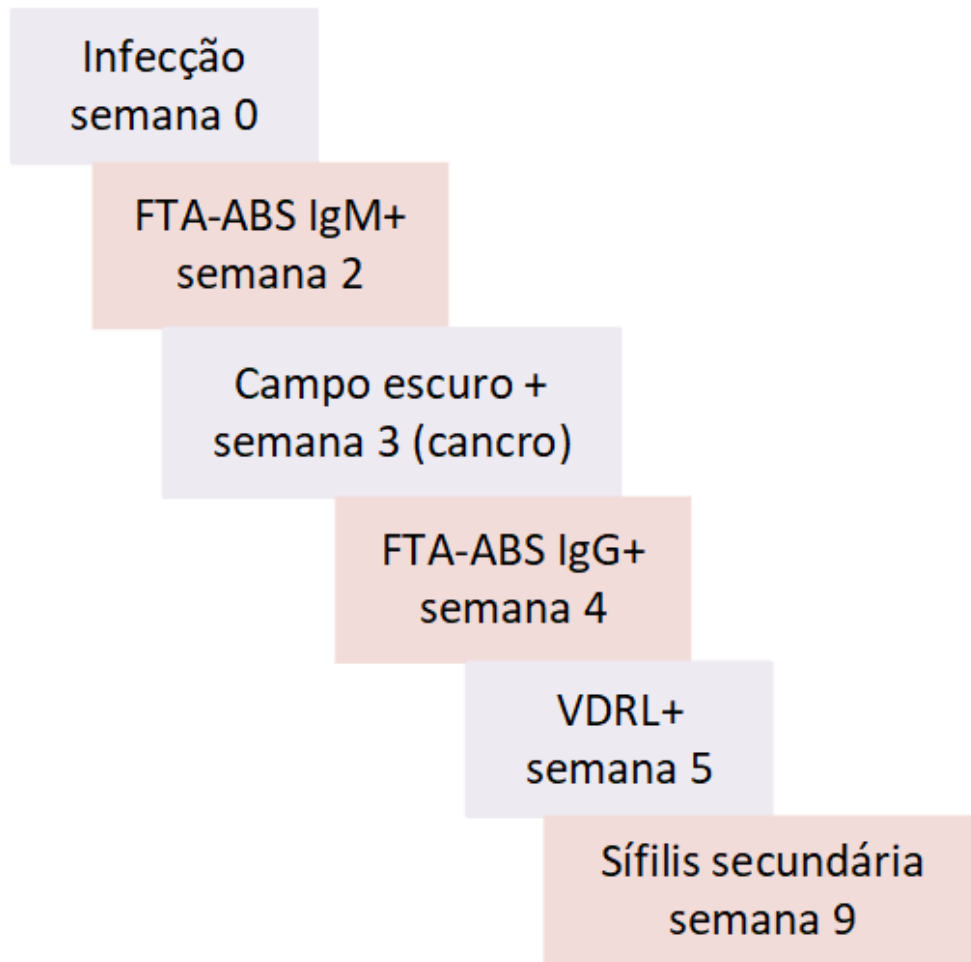
Deve-se lembrar que, na confirmação de um quadro de sífilis, é necessário pedir também sorologias para HIV e hepatite B.

O exame do liquor está indicado em algumas situações: pacientes HIV positivo; outros sinais de sífilis terciária; falha do tratamento ou contra-indicação da penicilina (outros antibióticos são menos eficazes para o tratamento da neurosífilis); sinais e sintomas neurológicos, mesmo sutis, como lapsos de memória, déficits de atenção etc..

O diagnóstico diferencial dermatológico dependerá da fase clínica em questão:

- 1. Sífilis primária:** cancro mole, herpes, carcinoma espinocelular;
- 2. Sífilis secundária:** pitiríase rósea, psoríase, farmacodermias, pitiríase liquenoide crônica, parapsoríases;
- 3. Sífilis terciária:** hanseníase, leishmaniose, tumores de partes moles, carcinomas espinocelular e basocelular.

Figura 4.8 - Evolução da infecção pelo *Treponema pallidum* e correlação com os exames (em semanas)



Fonte: elaborado pelos autores.

4.2.6 Tratamento

Ainda hoje, o tratamento mais efetivo é a penicilina, mesmo quando comparada a antibióticos mais modernos, como ceftriaxona e azitromicina. Por isso, é sempre importante questionar e investigar casos taxados como “alérgicos” e que nem sempre o são, pois todos os esforços devem ser feitos para ser prescrita a penicilina. Existem testes cutâneos que comprovam suposta alergia, sendo possível tratamento para a dessensibilização. Se a alergia à penicilina de fato for confirmada, a droga de escolha será a doxiciclina ou a ceftriaxona. A penicilina é a droga de escolha mesmo nos

casos mais graves, como nas manifestações neurológicas e cardiovasculares da sífilis terciária, porém, nesses casos, ela é administrada por meio de infusão hospitalar (penicilina cristalina). Também é usada em situações especiais, como em casos associados ao HIV e na sífilis congênita e/ou em gestantes. As doses preconizadas pelo Ministério da Saúde (2015) são:

- 1. Sífilis primária, secundária e latente recente (até 1 ano de duração):** penicilina benzatina 2.400.000 UI, IM, em dose única (1.200.000 UI em cada glúteo). Alternativa: doxiciclina 100 mg, VO, 2x/d, por 15 dias (exceto gestantes); ceftriaxona 1 g, IV ou IM, 1x/d, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes;
- 2. Sífilis latente tardia (mais de 1 ano de duração) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária:** penicilina benzatina 2.400.000 UI, IM, semanal, por 3 semanas. Dose total de 7.200.000 UI. Alternativa: doxiciclina 100 mg, VO, 2x/d, por 30 dias (exceto gestantes); ceftriaxona 1 g, IV ou IM, 1x/d, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes;
- 3. Neurosífilis:** penicilina cristalina 18.000.000 a 24.000.000 UI/d, IV, administrada em doses de 3.000.000 a 4.000.000 UI, a cada 4 horas, ou por infusão contínua, por 14 dias. Alternativa: ceftriaxona 2 g, IV ou IM, 1x/d, por 10 a 14 dias.

Quadro 4.4 - Tratamento da sífilis

Período	Tratamento convencional	Tratamento alternativo
Sífilis primária, secundária e latente recente (com menos de 1 ano de evolução)	Penicilina G benzatina 2.400.000 UI, IM, dose única (1.200.000 UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100 mg, VO, 2x/d, por 15 dias (exceto gestantes), ou ceftriaxona 1 g, IV ou IM, 1x/d, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes
Sífilis latente tardia (com mais de 1 ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Penicilina G benzatina 2.400.000 UI, IM, semanal, por 3 semanas – dose total: 7.200.000 UI, IM	Doxiciclina 100 mg, VO, 2x/d, por 30 dias (exceto gestantes), ou ceftriaxona 1 g, IV ou IM, 1x/d, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes
Neurosífilis	Penicilina cristalina 18.000.000 a 24.000.000 UI/d, IV, administrada em doses de 3.000.000 a 4.000.000 UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 2 g, IV ou IM, 1x/d, por 10 a 14 dias

Algumas particularidades devem ser observadas. Os portadores de HIV devem ser tratados com os mesmos esquemas, conforme o Quadro 4.4. Pacientes em que não se sabe o tempo certo de evolução são enquadrados como sífilis latente tardia (mais de 1 ano de evolução), e usa-se o esquema de 3 semanas. Aqueles que já apresentam manifestações neurológicas e cardiovasculares são tratados em regimes hospitalares em que possam receber a penicilina por via intravenosa, por 14 dias.

Após a terapêutica inicial, há a destruição de várias bactérias, e são liberados antígenos na circulação que acabam por desencadear uma reação de hipersensibilidade conhecida como reação de Jarisch-Herxheimer, cujo quadro é composto por sintomas de inflamação sistêmica (febre, calafrios e indisposição) e exacerbação das lesões cutâneas. A reação regride espontaneamente após 12 a 24 horas, sem a necessidade da descontinuidade do tratamento.

No entanto, esse quadro não deve ser interpretado como reação alérgica à penicilina, nem ser motivo de interrupção ou troca da medicação. Casos leves são controlados com sintomáticos (paracetamol e anti-inflamatórios), e os graves necessitam de corticosteroides sistêmicos.

4.3 SÍFILIS CONGÊNITA

4.3.1 Introdução

Trata-se de uma doença com alta mortalidade neonatal e que, por isso, levou o governo a adotar estratégias para erradicação por intermédio da criação dos Grupos de Investigação de Sífilis Congênita, formados por profissionais de saúde que atuam em serviços de assistência pré-natal e maternidades. O diagnóstico precoce é importante para reduzir as consequências da sífilis para a criança infectada, por meio do tratamento oportuno e adequado.

4.3.2 Epidemiologia

Desde que as medidas adotadas para a erradicação da doença entraram em vigor, houve queda na incidência da sífilis congênita. No entanto, pode haver casos de subnotificação,

do agente é rápida na criança, devido à imaturidade do sistema imunológico, e os índices de mortalidade chegam a 40% dos infectados.

4.3.4 Quadro clínico

Os recém-nascidos não infectados podem apresentar anticorpos maternos transferidos por intermédio da placenta. Nesses casos, em geral, o teste será reagente até os primeiros 6 meses de vida, podendo prolongar-se. Por isso, o diagnóstico de sífilis congênita exige um elenco de exames que permitam a classificação clínica do caso (diagnóstico e estadiamento), para que a terapia adequada seja instituída. Segundo o Ministério da Saúde, todo caso definido como sífilis congênita, considerando os critérios descritos posteriormente, devem ser notificados ao Sistema de Vigilância Epidemiológica.

1. Caso confirmado: toda criança com evidência laboratorial do *Treponema pallidum* colhido de lesões, placenta, cordão umbilical ou necrópsia, em exame realizado por meio de técnicas de campo escuro, imunofluorescência ou outra específica;

2. Caso presumível: toda criança cuja mãe teve sífilis não tratada, ou tratada de maneira inadequada durante a gravidez, independentemente da presença de sintomas, sinais e resultados de exames laboratoriais (é considerado tratamento inadequado qualquer tratamento penicilínico realizado nos últimos 30 dias antes do parto, ou tratamento não penicilínico); ou todas as crianças com teste não treponêmico positivo (como VDRL reagente) e 1 das seguintes condições:

- a) Evidência de sintomatologia sugestiva de sífilis congênita ao exame físico;
- b) Evidência de sífilis congênita à radiografia;

- c) Evidência de alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) – teste para anticorpos, contagem de linfócitos e dosagem de proteínas;
- d) Título de anticorpos não treponêmicos do recém-nascido ≥ 4 vezes o título materno, na ocasião do parto. A ausência do aumento desse título não pode ser usada como evidência contra o diagnóstico de sífilis congênita;
- e) Evidência de elevação de título de anticorpos não treponêmicos em relação aos títulos anteriores;
- f) Positividade para anticorpo da classe IgM contra *Treponema pallidum*; ou toda criança com teste não treponêmico positivo após o sexto mês, exceto em situação de seguimento pós-terapêutico e de sífilis adquirida; ou todo caso de morte fetal ocorrida após 20 semanas de gestação ou com peso maior do que 500 g, cuja mãe, portadora de sífilis, não foi tratada ou foi inadequadamente tratada (natimorto sífilítico).

A sífilis congênita apresenta, da mesma forma que a adquirida, 2 estágios: precoce, quando as manifestações clínicas são diagnosticadas até o segundo ano de vida, e tardia, após esse período.

4.3.4.1 Sífilis congênita precoce

Sinais e sintomas surgem até os 2 anos de vida, e os principais são baixo peso, rinite sanguinolenta, coriza, obstrução nasal, prematuridade, osteocondrite, periostite ou osteíte, choro ao manuseio, hepatomegalia, esplenomegalia, alterações respiratórias/pneumonia, icterícia, anemia severa, hidropisia, edema, pseudoparalisia dos membros, fissura peribucal, condiloma plano, pênfigo palmoplantar e outras lesões cutâneas.

4.3.4.2 Sífilis congênita tardia

Os sinais e sintomas surgem a partir dos 2 anos de vida: tibia “em lâmina de sabre”, fronte olímpica, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado.

4.3.5 Métodos diagnósticos

Para confirmar o diagnóstico, realizam-se os mesmos exames utilizados na sífilis do adulto. Além disso, é importante a radiografia de ossos longos (tibia, fêmur e úmero), nos quais há o envolvimento de metáfise, causando osteocondrite, osteíte e periostite e revelando anormalidades metafisárias patognomônicas da infecção (bandas translúcidas). Sugere-se que, em cerca de 4 a 20% dos recém-nascidos assintomáticos infectados, a única alteração seja o achado radiográfico, o que justifica a realização desse exame nos casos suspeitos de sífilis congênita.

Figura 4.10 - Tibia “em lâmina de sabre” de recém-nascido



É recomendada a coleta de LCE a todos os recém-nascidos que se enquadrem na definição de caso, pois a conduta terapêutica dependerá da confirmação ou não de neurosífilis. A leucocitose (mais de 25 leucócitos/mm³) e o elevado conteúdo proteico (mais de 150 mg/dL) no LCE de recém-nascido suspeito de ser portador de sífilis congênita devem ser considerados como evidências adicionais para o

diagnóstico. Ainda, o diagnóstico poderá ser feito se o VDRL for positivo, independentemente dos demais achados nas condições já descritas.

Destacam-se alguns exames importantes na sífilis congênita: sorologia com exames não treponêmicos (VDRL); sorologia com exames treponêmicos (FTA-ABS); liquor (leucócitos e proteínas aumentados); radiografia de ossos longos.

4.3.6 Tratamento

O diagnóstico nas gestantes implica tratamento precoce (30 dias antes do parto é inadequado) e com penicilina (casos alérgicos devem tentar a dessensibilização). As doses são as mesmas mencionadas no tratamento do adulto. Se a mãe não tratou a sífilis corretamente, o tratamento será instituído em caso de alterações clínicas e/ou sorológicas e/ou radiológicas, e deverá ser feito com penicilina cristalina na dose de 100.000 UI/kg/d, IV, 2 vezes (se menos de 1 semana de vida) ou 3x/d (se mais de 1 semana de vida), durante 10 dias; ou penicilina G procaína 50.000 UI/kg, IM, por 10 dias; no caso de alteração líquórica, o tratamento deverá ser feito com penicilina G cristalina na dose de 150.000 UI/kg/d, IV, em 2x/d, se menos de 1 semana de vida, ou 3x/d, se mais de 1 semana de vida, durante 14 dias. Se não houver alterações clínicas e de exames, proceder ao tratamento com penicilina G benzatina na dose única de 50.000 UI/kg, IM.

O acompanhamento é obrigatório, incluindo o seguimento com VDRL sérico com 1 e 3 meses, após a conclusão do tratamento. No caso de mãe tratada de maneira correta, só se deve proceder aos esquemas citados se a titulação do VDRL está aumentando ou se é maior do que a materna e,

obviamente, nos casos sintomáticos ou com alteração dos demais exames.

Por que a **sífilis** é chamada de “**grande imitadora**”?

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*, conhecida entre os dermatologistas como “a grande imitadora”, devido à diversidade de suas apresentações clínicas, que acabam por entrar no diagnóstico diferencial de várias doenças dermatológicas. Erosões nas mucosas oral, retal e genital são comuns; além da roséola, a fase secundária pode eventualmente manifestar-se com diversas outras lesões, como pápulas firmes, necróticas, lesões foliculares e outras.

**DOENÇAS INFECTO-
CONTAGIOSAS
FÚNGICAS –
MICOSES
SUPERFICIAIS**

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

5

Qual é a principal **diferença** entre as **dermatofitoses** e as demais **micoses superficiais**?

5.1 INTRODUÇÃO

Os fungos são seres anaeróbios ou aeróbios, saprófitos, que fazem uma parede celular estável de quitina e são capazes de se reproduzirem sexuada e assexuadamente, formando colônias. Os fungos patogênicos podem levar a quadros infecciosos que podem ser classificados em superficiais e profundos. Das micoses superficiais, as mais importantes e que serão abordadas neste capítulo são as dermatofitoses e as micoses por leveduras (candidíase e pitiríase versicolor). Cerca de 20 a 25% da população mundial é atingida por essas doenças (Organização Mundial da Saúde, 2010).

5.2 DERMATOFITOSSES

5.2.1 Introdução

O grupo de fungos conhecidos como dermatófitos é formado por elementos hialinos micelianos que têm grande afinidade pela queratina e, portanto, infectam a epiderme e seus anexos (unhas e pelos), sendo as manifestações clínicas dependentes da localização. Não são capazes de levar a quadros sistêmicos por disseminação.

Os gêneros englobados no grupo das dermatofitoses são *Trichophyton* sp., *Epidermophyton* sp. e *Microsporum* sp.

5.2.2 Epidemiologia

A transmissão ocorre por contato com fontes contaminadas, que podem ser por meio de fungos antropofílicos (inter-humano), zoofílicos (animais domésticos) e geofílicos (solo contaminado). Em outras palavras, a transmissão pode ser por contato direto (inter-humano) ou indireto, por meio de fômites contaminados (roupas, calçados), ou mesmo no solo contaminado com esporos, que são muito resistentes. Estados de imunossupressão, como *diabetes mellitus*, HIV e transplantados, causam aumento da incidência. As faixas etárias de acometimento dependem da apresentação clínica.

Quadro 5.1 - Dermatófitos classificados quanto ao modo de transmissão

Antropofílicos	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton sp.</i> <i>Epidermophyton sp.</i>
Geofílicos	<i>Microsporum gypseum</i>
Zoofílicos	<i>Microsporum canis</i> <i>Microsporum gallinae</i>

5.2.3 Fisiopatologia

Não é necessária a porta de entrada para haver contágio por esses fungos; seu grande trunfo é a presença de enzimas que digerem a queratina, elas são capazes de propagar a infecção na epiderme e em seus anexos o que difere os dermatófitos dos demais fungos causadores das micoses superficiais.

Alguns fatores no sangue do hospedeiro protegem contra a infecção: transferrina insaturada e alfa-2-macroglobulina. A imunidade celular Th1 é muito importante no controle dos fungos.

5.2.4 Quadro clínico, métodos diagnósticos e tratamento

Classicamente, as infecções por dermatófitos são denominadas “tinhas”.

Assim, têm-se as seguintes variantes clínicas:

- 1. Tinha de corpo, face e barba:** caracterizada por placas eritematodescamativas com bordas elevadas e bem delimitadas e clareamento central, com aspecto de lesão anular; em alguns casos de tinha da barba, os achados podem simular foliculite (sicose). No corpo, uma área frequentemente acometida é a

região inguinal, devido à umidade e maceração local; nesse caso, o diagnóstico diferencial é com o eritrasma, causado por uma corinebactéria. Para o diagnóstico, o exame micológico direto (raspagem da lesão para análise em microscopia após a clarificação com hidróxido de potássio – KOH 10%) é rápido e tem boa acurácia, sendo positivo quando são encontradas hifas septadas. O diagnóstico diferencial é feito com eczemas e psoríase, e o tratamento pode ser feito apenas com cremes de imidazólicos (cetoconazol, isoconazol etc.) nos casos mais localizados, e com medicações sistêmicas (terbinafina ou itraconazol), nos disseminados. A tinha incógnita caracteriza-se por uma infecção fúngica que tem suas características clínicas clássicas mascaradas pelo uso indevido de corticoides tópicos;

2. Tinha do couro cabeludo (*tinea capitis*): muito frequente em crianças e rara em adultos e idosos, pode ter manifestações mais brandas, com placas descamativas com alopecia e cotos pilosos, denominada tinha tonsurante, ou uma variante mais inflamatória e exuberante, chamada *Kerion celsi*, normalmente associada a fungos zoofílicos e geofílicos (menos adaptados à pele humana, como *M. canis*). A tinha favosa é a mais grave de todas, pois pode cursar com alopecia cicatricial e é causada pelo *Trichophyton schoenleinii*. Assim, compreende-se que a tinha microspórica causa alopecia temporária (com pelos tonsurados e descamação) e a tinha favosa (tricrofítica) pode evoluir com alopecia permanente. O exame micológico direto em hidróxido de potássio dos pelos pode dar o diagnóstico, e a cultura leva ao agente causador: *T. tonsurans* e *M. audouinii* na tinha tonsurante; *T. schoenleinii* na tinha favosa; *M. canis* e *T. violaceum* no *Kerion celsi*. A lâmpada de Wood (luz negra) provoca fluorescência verde-azulada em infecções por *M. canis* e *M. audouinii*. O diagnóstico diferencial em crianças é feito com a psoríase e a pseudotinha amiantácea (placas descamativas presentes em atópicos). Nos adultos, deve-se diferenciar da psoríase e da dermatite seborreica. Antifúngicos orais são indicados na maioria dos casos. Desses, a griseofulvina é o padrão-ouro para crianças, com altas taxas de cura e menos efeitos colaterais. Os adultos podem ser tratados

com itraconazol e terbinafina, por 2 a 4 semanas, dependendo da melhora clínica;

3. Tinha dos pés: popularmente chamada de frieira, tem diferentes apresentações; pode manifestar-se apenas com descamação e maceração interdigitais, ou com espessamento e fissuras plantares, com progressão para a região dorsal do pé (padrão “mocassim”) ou com quadros vesicobolhosos agudos e pruriginosos. O acometimento de 2 pés e 1 mão é altamente sugestivo (síndrome dos 2 pés e 1 mão). O *T. rubrum* e o *T. mentagrophytes* são os agentes mais envolvidos. O diagnóstico diferencial pode ser feito com dermatite de contato, disidrose e psoríase palmoplantar. Os métodos diagnósticos e o tratamento são os mesmos dos aplicados na tinha do corpo (tópicos, predominantemente);

4. Tinha das unhas: infecção da lâmina ungueal (rica em queratina) e que frequentemente progride para o leito ungueal. Muito comum em idosos por alterações locais predisponentes; as unhas dos pés são de 8 a 10 vezes mais acometidas do que as das mãos. Há, basicamente, 3 apresentações: tinha da unha branca superficial (manchas brancas apenas na superfície da lâmina – forma mais leve e de fácil tratamento), tinha da unha subungueal distal (forma mais frequente, com espessamento e escurecimento da porção subungueal) e tinha da unha subungueal proximal (forma rara, muito associada à imunossupressão/HIV). O diagnóstico apenas clínico não é indicado, pois a acurácia é de apenas 50%, logo o exame micológico direto e a cultura para fungos são importantes. Os agentes mais isolados são do gênero *Trichophyton* sp. O tratamento é longo e com potencial de hepatotoxicidade, sendo necessária a monitorização das enzimas hepáticas. Sempre deve ser sistêmico, exceto nos casos da branca superficial. Terbinafina e itraconazol, por 4 a 6 meses, são as drogas de escolha, e esmaltes tópicos com ciclopirox olamina ou amorolfina são usados para complementar o tratamento sistêmico e na profilaxia das recidivas. Vale ressaltar que unha de coloração esverdeada sugere contaminação secundária por *Pseudomonas*.

Figura 5.1 - Tinha da face: placas eritematosas e descamativas com aspecto anular na região mentoniana



Figura 5.2 - Tinha do corpo: placas eritematosas e descamativas com bordas elevadas e tendência de cura no centro



Figura 5.3 - Tinha do couro cabeludo: forma tonsurante com placa de alopecia apresentando descamação simples

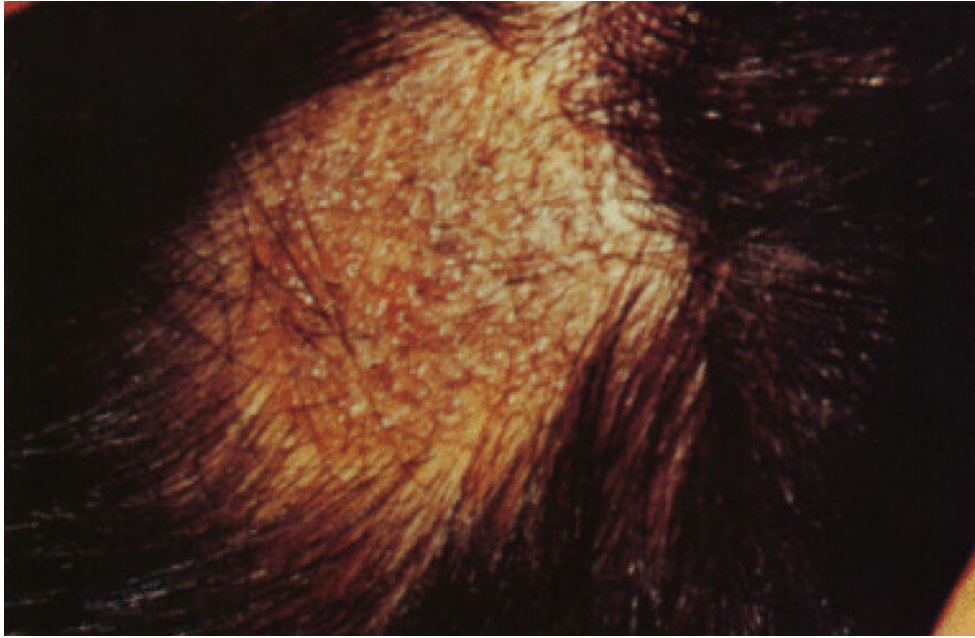


Figura 5.4 - Tinha do couro cabeludo: forma Kerion com placa de alopecia apresentando intensa inflamação e crostas por infecção



Figura 5.5 - Tinha do couro cabeludo: forma favosa, com alopecia cicatricial, causada pelo *T. schoenleinii*



Quadro 5.2 - Formas clínicas da tinha do pé

Interdigital	Maceração e descamação entre dedos
Queratodérmica	Descamação e espessamento da pele plantar, podendo formar fissuras
Bolhosa	Descamação e lesões vesicobolhosas na região plantar (“pé de atleta”)
Mocassim	Eritema e descamação plantar avançados para a borda do dorso do pé

Figura 5.6 - Onicomicose (tinha da unha): unha do hálux com coloração amarelada e descamação subungueal



Fonte: Cunaplus.

A tinha negra é uma micose superficial causada por um fungo filamentoso demáceo (pigmentado) chamado *Hortaea werneckii*, responsável pelo surgimento de máculas acastanhadas ou enegrecidas em região palmoplantar, mais frequente em crianças. O diagnóstico diferencial é feito com melanoma e púrpura do atleta. O exame micológico direto confirma a suspeita clínica e o tratamento é feito com antifúngicos tópicos.

5.3 MICOSES POR LEVEDURAS

São fungos ovalados que se reproduzem por brotamento. Aqui, são abordadas as candidíases e a pitiríase versicolor.

5.3.1 Candidíases

Sinonímia: monilíase.

Infecções por *Candida albicans* (menos de 10% por outras *Candida* sp.), comumente associada a áreas ocluídas e úmidas.

5.3.1.1 Epidemiologia

As infecções por *Candida* são tão comuns que é possível que, pelo menos uma vez na vida, uma pessoa terá acometimento por tal levedura. No entanto, são poucos os trabalhos epidemiológicos, o que dificulta a elaboração dos dados em números.

5.3.1.2 Fisiopatologia

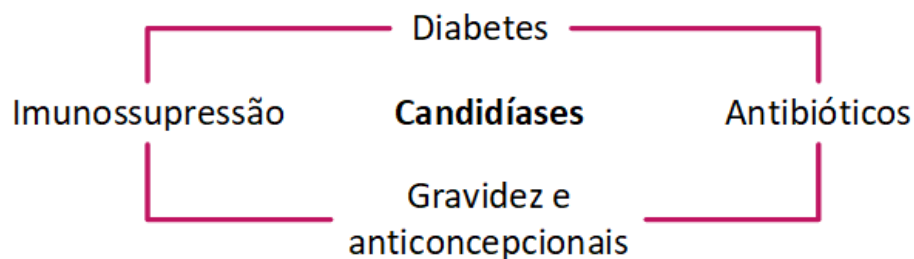
Por fazer parte da flora normal das mucosas, nem sempre o encontro simples da *C. albicans* leva ao diagnóstico de infecção; alguns aspectos devem estar presentes: encontro de pseudo-hifas (formações invasivas com maior virulência), quantificação do número de colônias na cultura e, principalmente, aspecto clínico com reação inflamatória local.

Outro aspecto relativo ao hospedeiro é o estado de imunossupressão que predispõe à infecção pelo fungo, já que este pode ser considerado oportunista e, em condições normais, não é capaz de agredir os tecidos colonizados.

Entre os fatores predisponentes, estão uso de antibióticos (altera a flora bacteriana, diminuindo a competição natural),

diabetes mellitus, uso de anticoncepcionais e gravidez (por mudanças na mucosa vaginal) e, obviamente, os estados de imunossupressão.

Figura 5.7 - Fatores predisponentes da candidíase



Fonte: elaborado pelos autores.

5.3.1.3 Quadro clínico

São várias as manifestações por *Candida*, e, entre as mais comuns, estão:

- 1. Candidíase oral:** sua forma mais comum é a pseudomembranosa aguda (“sapinho”); há outras menos frequentes, como a crônica hiperplásica (placas verrucosas na língua) e a queilite angular (conhecida como perleche);
- 2. Candidíase genital:** é muito mais frequente nas mulheres na apresentação de vulvovaginite e mais rara nos homens, nos quais leva a placas eritematosas e maceradas no prepúcio (balanite) – quando esse processo evolui, as placas estendem-se para a região inguinal e o escroto (nos casos de tinea, costuma ser poupado);
- 3. Intertrigo por *Candida*:** placas eritematosas em áreas ocluídas, sendo provável infecção secundária pelas leveduras; comum na região inframamária e entre o terceiro e quarto espaços interdigitais das mãos. Uma característica marcante é a presença de pequenas pápulas e pústulas adjacentes à grande lesão (satélites);

4. Dermatite das fraldas: intertrigo devido à oclusão pelas fraldas, iniciando dermatite por irritação pelas fezes (ricas em *C. albicans*) e pela urina. É um quadro comum tanto em crianças quanto em idosos;

5. Onicomicose e paroníquia: esta última é a inflamação da prega periungueal devido à perda da cutícula, criando um espaço morto e úmido, principalmente em donas de casa que têm contato constante com água, onde se formam colônias de leveduras. A onicomicose apresenta-se da mesma forma que no caso dos dermatófitos;

6. Quadros sistêmicos: esofagite, infecção do trato urinário e fungemia são encontradas em pacientes graves de UTI ou em imunossuprimidos.

Figura 5.8 - Intertrigo por *Candida*: descamação e maceração interdigital em mão de dona de casa



Figura 5.9 - Paroníquia por *Candida* com edema e eritemas periungueais (cutícula)



Figura 5.10 - Grande placa cercada por pápulas eritematosas-satélite que são características de candidíases



Fonte: Tua Saúde.

5.3.1.4 Métodos diagnósticos

O exame microscópico direto nem sempre é útil, pois pode indicar apenas colonização inocente. A cultura é fundamental e sempre deve ser acompanhada da quantificação do número de colônias, sendo altamente sugestiva quando maior do que 1 milhão.

5.3.1.5 Tratamento

A maioria dos casos requer tratamento sistêmico, sendo o fluconazol 100 a 200 mg o mais indicado. Algumas espécies de *Candida*, como *C. krusei* e *C. glabrata*, são naturalmente resistentes a essa medicação, sendo necessários outros imidazólicos, como cetoconazol ou itraconazol. Os casos de onicomicose requerem tratamentos longos, como na tinha da unha, e casos mais simples e localizados podem ser tratados com os cremes de imidazólicos (tioconazol, isoconazol etc.), também respondendo a cremes contendo nistatina. Só nos casos graves com candidemia se deve usar a anfotericina B intravenosa.

5.3.2 Pitiríase versicolor

Infecção superficial causada por *Malassezia furfur* cursando com lesões maculodescamativas de cores variáveis (versicolor).

5.3.2.1 Epidemiologia

Bastante frequente, em especial no verão, bem mais comum em adultos jovens e rara em crianças e idosos (estes últimos têm a pele menos oleosa).

5.3.2.2 Fisiopatologia

A levedura *M. furfur* coloniza inocentemente a pele de mais de 95% das pessoas, com preferência pelas regiões mais seboreicas, onde aproveita os lipídios cutâneos como fonte de energia.

É desconhecido o mecanismo exato que faz que a convivência pacífica em simbiose com o *M. furfur* se transforme em infecção. Fatores de imunossupressão local, como sol, má higiene e umidade, são predisponentes e muito ligados à recidiva. A causa das hipocromias é a produção do ácido dicarboxílico pelo fungo que inibe a reação dopa-tirosinase, que, por sua vez, diminui a produção de melanina.

5.3.2.3 Quadro clínico

É de fácil identificação, constituído por lesões maculodescamativas ovaladas, disseminadas, presentes, em especial, no tronco e na região cervical; são raras nas extremidades. A descoloração pode se dar por máculas brancas, rosas ou acastanhadas.

Uma fina descamação pode ser intensificada quando a pele é esticada pelo examinador (sinal de Zileri) que será positivo com alta especificidade na pitiríase versicolor em atividade.

Figura 5.11 - Lesões maculodescamativas com hipocromia e sinal de Zileri presente no dorso, caracterizando a pitiríase versicolor



5.3.2.4 Métodos diagnósticos

O exame microscópico direto pode ser realizado nos casos duvidosos, sendo encontrado o típico “espaguete com almôndegas” (pseudo-hifas alongadas com esporos ovalados).

A cultura só é possível em meio de óleo de oliva, devido à afinidade do fungo por lipídios (diferentemente dos demais fungos, que crescem em ágar Sabouraud), e é pouco usada na prática.

O diagnóstico diferencial é feito com a pitiríase alba (mais nas extremidades e na face, e com outros indícios de atopia) e o vitiligo (lesões não descamam).

5.3.2.5 Tratamento

A maioria dos casos requer tratamento tópico, sendo todos imidazólicos igualmente eficazes (por exemplo, cetoconazol 2% creme). Xampus com antifúngicos podem ser usados em casos recidivantes, pois o couro cabeludo é uma importante fonte de infecção. Casos resistentes ou muito disseminados podem ser tratados com antifúngicos orais, sendo o cetoconazol o mais eficaz, por ter excreção maior na secreção sebácea do que os demais. A dose habitual é de 200 mg, por 10 a 14 dias.

Qual é a principal **diferença** entre as **dermatofitoses** e as demais **micoses superficiais**?

Não é necessária a porta de entrada para haver contágio pelos fungos das dermatofitoses; seu grande trunfo é a presença de enzimas que digerem a queratina, que são capazes de propagar a infecção na epiderme e em seus anexos, diferenciando, assim, os dermatófitos dos demais fungos causadores das micoses superficiais.

**DOENÇAS INFECTO-
CONTAGIOSAS
FÚNGICAS –
MICOSES
PROFUNDAS**

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

6

Que regra **mnemônica** é **importante** para o **diferencial** de **micoses profundas**?

6.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo, serão abordadas as infecções subagudas e crônicas causadas por fungos invasivos, que, além do acometimento cutâneo, a depender da resposta imunológica do hospedeiro, podem levar a infecções sistêmicas de outros órgãos.

6.2 ESPOROTRICOSE

Doença subaguda, universal, relativamente comum, causada por fungo dimórfico da espécie *Sporothrix schenckii*.

6.2.1 Epidemiologia

Relativamente frequente em nosso meio, é universal, porém mais comum em países de clima tropical. Qualquer idade é

acometida, e não há predileção por sexo. Dois pontos merecem destaque, como a associação a ferimentos por plantas (como os clássicos acidentes com espinhos de rosas) e a contaminação por animais domésticos, com relatos de surtos no Rio de Janeiro provocados por arranhaduras de gatos contaminados. Desde 2013, a notificação tornou-se compulsória no estado do Rio de Janeiro, mas não nos demais estados do Brasil.

Figura 6.1 - Gato com lesões de esporotricose



Fonte: M. Sam.

6.2.2 Fisiopatologia

O trauma serve como porta de entrada para a inoculação do fungo, e nesse ponto surge a primeira lesão. A resposta imune celular Th1 é responsável por tentar conter a doença, o que se

pode evidenciar pela positividade do teste da esporotriquina. Contaminação por ingestão ou inalação é rara.

6.2.3 Quadro clínico

No local do acidente perfurocortante, surge a lesão inicial, normalmente uma placa eritematoescamosa verrucosa ou uma úlcera. Em seguida, surgem linfonodos regionais em cordão, caracterizando a forma mais comum da doença, a cutâneo-linfática; podem ou não fistulizar. Formas cutâneas disseminadas e/ou infecções sistêmicas são raras e normalmente vistas em imunossuprimidos. As extremidades, por estarem mais expostas aos traumas, são sempre mais acometidas.

Lesão cutânea acompanhada de linfangite ascendente é a principal característica da esporotricose clássica.

Se evoluírem para a cura espontânea com a ação do sistema imunológico, restarão cicatrizes discrômicas como sequelas.

Figura 6.2 - Esporotricose: placas verrucosas eritematosas com evolução apresentando linfangite ascendente



6.2.4 Métodos diagnósticos

A forma clássica cutâneo-linfática é de fácil diagnóstico clínico; só em casos de lesões únicas, caracterizando forma cutânea localizada, são necessários exames.

A cultura é o exame padrão-ouro, pois o causador da doença é um fungo de rápido crescimento (resultado em 3 dias) e que cresce em temperatura ambiente de 25 °C ou temperatura corpórea de 37 °C (fungo dimórfico).

É um dos poucos fungos em que o exame micológico direto com hidróxido de potássio (KOH) não ajuda. O exame anatomopatológico também leva ao diagnóstico, pela

visualização dos fungos nos tecidos corados pela prata ou ácido periódico de Schiff (PAS), apresentados em formas afiladas semelhantes a charutos.

A diagnose diferencial é feita com lesões ulceradas isoladas, como paracoccidioidomicose, histoplasmose, leishmaniose e tuberculose. Essas mesmas doenças entram no diferencial se a lesão é verrucosa, no entanto nenhuma delas evolui com o cordão linfático adjacente. Nos casos de lesões isoladas, somente por intermédio dos métodos diagnósticos citados se conclui o caso.

6.2.5 Tratamento

O tratamento da esporotricose é feito com uma medicação simples e barata, o iodeto de potássio.

É uma das poucas doenças em que há boa resposta com medicação simples e barata – o iodeto de potássio, que deve ser administrado até a cura completa da lesão, o que pode levar entre 4 e 6 semanas. O itraconazol, no entanto, é considerado a droga de escolha por sua eficácia, segurança e comodidade posológica, na dose de 100 a 400 mg/d, sendo contraindicado em hepatopatas e gestantes.

6.3 CROMOMICOSE

Infecção fúngica crônica da pele causada por agentes demáceos (fungos negros) encontrados em solos e vegetais.

6.3.1 Epidemiologia

A doença é endêmica em algumas áreas tropicais, como na região Norte do Brasil, e em algumas áreas desérticas.

Trabalhadores rurais estão mais expostos aos organismos encontrados no solo e em plantas contaminadas (por exemplo, trabalhadores do babaçu na Amazônia). Os membros inferiores são mais acometidos, levando a quadros dramáticos semelhantes aos da elefantíase.

6.3.2 Fisiopatologia

O fungo é inoculado após trauma da pele e propaga-se até o subcutâneo, com raros relatos de disseminação linfática e/ou hematogênica. São 4 espécies envolvidas, a primeira bem mais comum no Brasil: *Fonsecaea* sp., *Cladosporium* sp., *Rhinocladiella* sp. e *Phialophora* sp.

6.3.3 Quadro clínico

Após o trauma, surge na pele uma pápula que evolui para nódulo e, posteriormente, para placa verrucosa, que em anos pode assumir notáveis proporções, comprometendo todo o membro afetado. Nessas placas, aparecem pequenos pontos negros (*black dots*), que representam um aglomerado de fungos demáceos. Não há sinais e sintomas sistêmicos. Lesões em placas psoriasiformes já foram descritas.

Figura 6.3 - Placa verrucosa extensa na perna, com pequenos pontos enegrecidos caracterizando a cromomicose



6.3.4 Métodos diagnósticos

O exame micológico direto em KOH 10% (de raspado da lesão) é o meio mais simples de chegar ao diagnóstico.

A cultura permite determinar a espécie envolvida para fins acadêmicos, já que não influencia o tratamento. Em casos duvidosos, só se conclui a etiologia após a biópsia para exame anatomopatológico. O diagnóstico diferencial se faz com o carcinoma espinocelular e a síndrome verrucosa PLECT (regra mnemônica), de acordo com o Quadro 6.1.

Quadro 6.1 - Regra mnemônica de lesões verrucosas e/ou úlceras

P	Paracoccidioidomicose
L	Leishmaniose
E	Esporotricose
C	Cromomicose
T	Tuberculose

“PLECTs” são as doenças em que podem ocorrer úlceras ou lesões verrucosas, o que facilita o diagnóstico diferencial da cromomicose.

6.3.5 Tratamento

Trata-se de uma das dermatoses de resolução mais difícil. Muitos pacientes são ditos incuráveis, aspecto comparável a

quadro neoplásico infiltrativo. Deve-se tentar em casos iniciais, quando ainda é possível, a remoção completa da lesão por meio de cirurgia dermatológica. Nos casos em que já há disseminação extensa, são necessários métodos combinados, como criocirurgia com nitrogênio líquido junto aos antifúngicos sistêmicos (o itraconazol é o de escolha). Esse esquema acaba sendo usado por anos, e os pacientes dificilmente têm alta, havendo somente um controle do quadro.

6.4 PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Sinonímia: blastomicose sul-america. Infecção sistêmica com várias facetas, que pode atingir a pele e outros órgãos internos e tem, como agente causador, o fungo dimórfico do gênero *Paracoccidioides*, com 2 espécies reconhecidas causadoras da doença: *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*. É a micose sistêmica mais prevalente do Brasil.

6.4.1 Epidemiologia

É uma doença de zona rural endêmica de alguns países da América do Sul, incluindo o Brasil, que apresenta a maior parte dos casos (alta prevalência nas regiões Sul e Sudeste, e não na região Norte). A doença não é descrita em países como o Chile, Suriname, Guiana, Nicarágua, Belize e ilhas do Caribe. O fungo pode ser isolado a partir da matéria orgânica dos solos contaminados. A infecção é mais comum em jovens e adultos na faixa etária de 20 a 40 anos. Há grande predominância no sexo masculino, pois se acredita que os hormônios estrogênicos confirmam proteção às mulheres, impedindo o desenvolvimento do fungo; a proporção

encontrada em inquéritos epidemiológicos é de 9 homens para cada mulher.

6.4.2 Fisiopatologia

A porta de entrada mais comum é a via inalatória, em que se inicia um foco pulmonar e, a partir de então, multiplica-se e dissemina-se para os linfonodos regionais e, depois, por via hematogênica, para os demais órgãos; há relatos de inoculação pela mucosa orofaríngea e diretamente na pele, mas tais casos são menos frequentes. Esse primeiro contato com o fungo caracteriza a paracoccidioidomicose-infecção (Pb-micose infecção); se o paciente desenvolve uma resposta Th1 eficaz, ela pode ser controlada. Então, os pacientes tornam-se assintomáticos, mas há o teste imunológico da paracoccidioidina positivo (semelhante ao PPD na tuberculose). Ao evoluir para a doença, há 2 possíveis quadros: Pb-micose juvenil (aguda/subaguda) e Pb-micose adulto (crônica).

O que determina a forma clínica da Pb-micose é a eficiência da resposta celular (Th1).

6.4.3 Quadro clínico

As formas de paracoccidioidomicose são:

- 1. Pb-micose juvenil:** corresponde a 5 a 25% dos casos e é caracterizada por quadro sistêmico subagudo com hepatoesplenomegalia e adenomegalia generalizada, além de febre, queda do estado geral e emagrecimento;

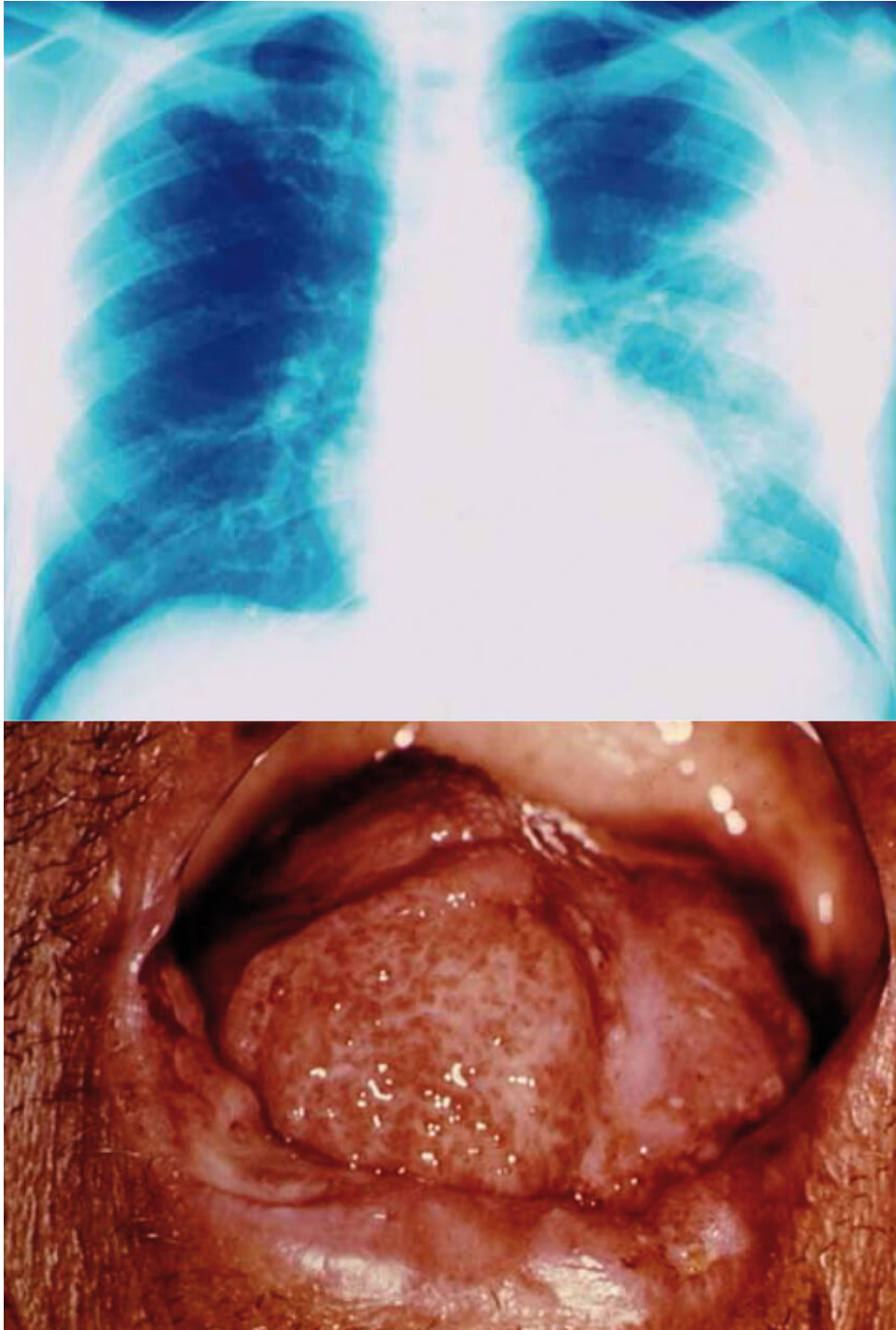
2. Pb-micose adulto: a mais comum (75 a 95% dos casos) com evolução crônica da infecção que pode ser unifocal, com apenas um órgão acometido, sendo a forma pulmonar a mais frequente, ou multifocal, acometendo, simultaneamente, pulmão, linfonodos, pele, mucosas e outros órgãos, como suprarrenais, ossos, próstata etc. Os quadros disseminados tendem a aparecer em pacientes com predomínio da resposta humoral Th2. As manifestações mais frequentes são:

- a) Pulmões:** quadros que mimetizam pneumonias atípicas e tuberculose, podem ter qualquer padrão radiológico (classicamente, é citado o padrão “asa de borboleta”);
- b) Cutâneo-mucosa:** erosões com pontilhados hemorrágicos na mucosa oral conhecidas como estomatite moriforme (lesões avermelhadas que lembram amoras). Na pele, as lesões têm aspecto variável, havendo pápulas, nódulos e úlceras com ou sem crostas hemorrágicas;
- c) Ganglionar:** adenomegalias duras e dolorosas que podem ulcerar e fistulizar. A região cervical é a mais frequente. Quadros intra-abdominais, quando da infecção intestinal pelo paracoco, levam a grandes massas tumorais que mimetizam o linfoma de Hodgkin;
- d) Visceral:** acomete os ossos, levando-os a lesões osteolíticas. O acometimento das glândulas suprarrenais leva à síndrome de Addison. Lesões intestinais promovem diarreias crônicas e dores abdominais. O envolvimento do sistema nervoso é possível na forma de meningoencefalites ou lesões tumorais cerebrais.

Portanto, resumidamente, deve-se pensar em paracoccidioidomicose quando um paciente apresenta quadro pulmonar associado a lesões de mucosa e pele.

As lesões mucosas na paracoccidioidomicose apresentam aspecto moriforme (“em amora”), e o padrão radiológico “em asa de borboleta” ocorre por predomínio do acometimento dos lobos médios pulmonares.

Figura 6.4 - Forma cutâneo-mucosa da Pb-micose com estomatite moriforme e acometimento pulmonar



6.4.4 Métodos diagnósticos

O exame micológico direto é o padrão-ouro e pode ser realizado na secreção purulenta ou no raspado da lesão, com

estruturas visualizadas ovaladas leveduriformes, que podem ter brotamento simples ou múltiplo, levando ao aspecto característico de “roda de leme”. Essas mesmas estruturas podem ser encontradas no exame anatomopatológico da biópsia lesional. Por ser fungo dimórfico, quando em cultura, cresce tanto à temperatura ambiente de 25 °C (forma miceliana) quanto à corpórea de 37 °C (colônia leveduriforme). Nos exames de sorologia os anticorpos no sangue podem ser titulados pela contraímuno eletroforese ou imunodifusão dupla (o mais difundido, com sensibilidade de 80% e especificidade de 90%), e têm papel importante, também, no seguimento durante o tratamento, durante o qual os títulos tendem a cair. Exames de biologia molecular podem encontrar proteína GP43 da superfície do fungo *P. brasiliensis*.

A radiografia de tórax na paracoccidiodomicose pode apresentar o clássico padrão “em asa de borboleta”.

A diagnose diferencial dependerá da forma apresentada:

- 1. Pb-micose juvenil:** linfomas, tuberculose, leishmaniose visceral;
- 2. Pb-micose adulto:** lesões mucosas podem surgir na leishmaniose tegumentar americana, tuberculose e sífilis; lesões simulando carcinomas espinocelulares também foram descritas; as lesões da pele podem ser diferenciadas da leishmaniose tegumentar, esporotricose, tuberculose e histoplasmose, quando localizadas, e de vasculites, sífilis secundária e linfomas, quando disseminadas.

6.4.5 Tratamento

Normalmente, é prolongado até a cura clínica, sorológica e radiológica, o que pode levar de meses a anos. O acompanhamento deve ser semestral, pois as recidivas são frequentes. As drogas mais utilizadas são:

1. Sulfametoxazol-trimetoprima: o primeiro disponível, mas o menos eficaz, reservado apenas a indivíduos com muitas comorbidades que não possam ser tratados com medicações mais fortes, como a anfotericina B. A dose habitual é de 800 mg de sulfametoxazol, e 160 mg de trimetoprima, a cada 12 horas, por 12 meses nas formas leves e 18 a 24 meses nas moderadas, até a total cicatrização das lesões;

2. Itraconazol: da classe dos imidazólicos, que vieram revolucionar o tratamento das micoses em geral; veio em substituição ao uso do cetoconazol, que, apesar de eficaz, provocava muita hepatotoxicidade quando em uso prolongado. A dose de itraconazol é de 200 mg/d, por 6 a 9 meses nas formas leves, e 12 a 18 meses nas formas moderadas, sendo considerado o tratamento padrão-ouro;

3. Anfotericina B: droga de primeira linha para os casos graves com disseminação, em regime hospitalar; também é indicada aos casos de hepatopatias em que são contraindicados os imidazólicos. A administração é complexa e requer supervisão, devido ao risco de reações graves. Alterações eletrocardiográficas (a maioria pela hipopotassemia devido à ação renal da droga) e hematológicas são esperadas. As contraindicações absolutas são nefropatia e cardiopatia grave.

6.5 MUCORMICOSE

A mucormicose é uma micose oportunista comum em imunossuprimidos e diabéticos, causada por fungos filamentosos cenocíticos como *Rhizopus* spp. e *Mucor* spp.

No quadro clínico mais comum, a mucormicose rinocerebral, há invasão do nariz e seios paranasais, com lesões necróticas, gangrenosas, liberando secreção de odor fétido, que podem se estender ao sistema nervoso central (tromboflebitides sépticas de seio cavernoso). O diagnóstico é feito por biópsia com exame direto, e o tratamento deve associar debridamento cirúrgico amplo e anfotericina B.

6.6 CRIPTOCOCOSE

Micose sistêmica causada pelo fungo leveduriforme *Cryptococcus*. A variedade *C. gattii* é prevalente em imunocompetentes e normalmente está associada ao ambiente, como em eucaliptos. Já o *C. neoformans* é, em geral, uma doença oportunista com alta prevalência nos pacientes com AIDS, e pode ser encontrada em fezes de pássaros, como os pombos.

A porta de entrada é a via inalatória, iniciada por uma infecção pulmonar primária geralmente assintomática (subclínica) que pode evoluir com cura espontânea (*C. gattii*) ou com disseminação hematogênica (*C. neoformans*), e, neste caso, causa meningoencefalite (quadro mais comum). A pele é acometida em aproximadamente 10% dos casos, sendo a manifestação mais comum as lesões molusco-like.

O diagnóstico laboratorial de ambas as modalidades de criptococose é feito por exame micológico direto com coloração nanquim (tinta da China – aspecto de céu estrelado), associado à cultura e à detecção de antígenos capsulares no liquor e no sangue (aglutinação em látex).

O tratamento normalmente é feito com fluconazol (boa penetração na barreira hematoencefálica) na maioria dos casos, com a anfotericina B utilizada nas formas mais graves.

Que regra **mnemônica** é **importante** para o **diferencial** de **micoses profundas**?

O diagnóstico diferencial se faz com o carcinoma espinocelular e a síndrome verrucosa PLECT (regra mnemônica), que significa: P: Paracoccidioidomicose; L: Leishmaniose; E: Esporotricose; C: Cromomicose; e T: Tuberculose.

DOENÇAS INFECTO- CONTAGIOSAS - PROTOZOÁRIAS E PARASITÁRIAS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti



Você **conhece** as **3**
diferentes formas clínicas
da **leishmaniose**?

7.1 INTRODUÇÃO

Os protozoários são seres unicelulares com membrana nuclear organizada (eucariontes), com diferentes organismos incluídos nesse grupo. Pode-se citar, por exemplo, *Leishmania* sp. Para facilitar a didática, englobam-se nesse subgrupo de doenças infectocontagiosas, também, aquelas provocadas por parasitas, que são seres mais desenvolvidos, como os ácaros, que causam escabiose e pediculose.

7.2 LEISHMANIOSE

Complexo de doenças infecciosas que varia de casos restritos à pele até infecções sistêmicas graves, causadas por diferentes espécies protozoárias de *Leishmania* e que podem ser encontradas, mais frequentemente, em países subdesenvolvidos de regiões tropicais e subtropicais. É considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das 6 mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto

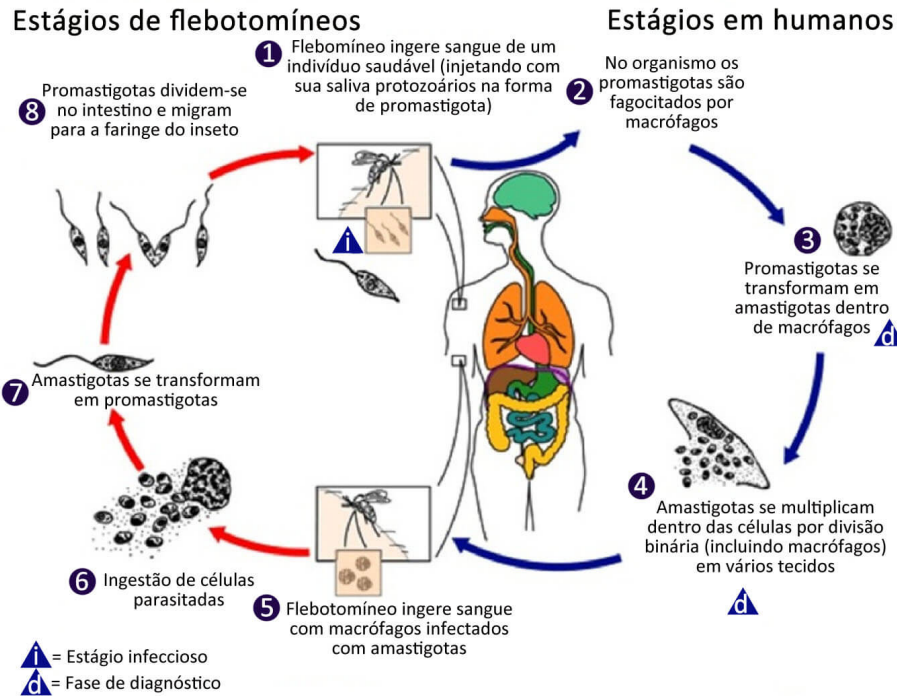
coeficiente de detecção e a capacidade de produzir deformidades. No âmbito da Dermatologia brasileira, a única que merece foco especial é a leishmaniose tegumentar americana, pois as outras formas são de outros países ou infecções sistêmicas. No passado, era conhecida como úlcera de Bauru.

A leishmaniose visceral (calazar, causada pela *L. chagasi*) é comumente abordada na Infectologia.

7.2.1 Epidemiologia

Trata-se de uma doença que pode ser considerada de caráter zoofílico (animais domésticos e selvagens são portadores), e o homem acaba infectado acidentalmente. Não há contágio inter-humano (exceto por transfusão sanguínea), portanto é uma doença infecciosa não contagiosa. A infecção envolve a participação de um mosquito vetor cujo habitat natural é a floresta; por isso, com o avanço do desmatamento, houve aumento da incidência da leishmaniose tegumentar americana (principal motivo do aumento do número de casos registrados variando de 3.000, em 1980, a 35.000, em 1995). Há também associação à ocupação desordenada nas periferias próximas a encostas e áreas de mata nativa. Pode ser encontrada em todos os estados da Federação, e as menores incidências estão nas regiões Sul e Sudeste. O período de incubação pode variar de semanas a anos (média de 2 meses). Ocorre em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, entretanto, na média do país, predominam os maiores de 10 anos e o sexo masculino.

Figura 7.1 - Ciclo da *Leishmania* sp.



Fonte: Taragui, 2006.

7.2.2 Fisiopatologia

A *Leishmania* é transmitida pela picada do mosquito vetor (os gêneros mais encontrados são *Lutzomyia* e *Phlebotomus*), que normalmente adquire o protozoário ao picar hospedeiros intermediários (animais domésticos ou selvagens como roedores silvestres, cães, gatos, cavalos, preguiça, tamanduá, gambá – não há descrição de morcegos) e, posteriormente, humanos suscetíveis. Ao picar animais domésticos ou selvagens, o mosquito adquire os protozoários na forma amastigota, que sofrem transformação para promastigota (com flagelos para locomoção) em seu interior. A forma promastigota é transmitida ao homem, mas, em seguida, volta à amastigota, fechando o ciclo da transmissão.

Figura 7.2 - Mosquito do gênero *Lutzomyia*



Fonte: Ray Wilson, 2009.

Como em outras doenças, a participação do sistema imunológico interfere na apresentação clínica, pois pacientes com resposta Th1 bem elaborada desenvolvem lesões cutâneas localizadas, enquanto aqueles com resposta Th2 apresentam quadros mais disseminados cutâneos e cutâneo-mucosos (bem como as formas sistêmicas conhecidas como calazar). Não há relatos de desenvolvimento de imunidade cruzada entre as espécies de *Leishmania*.

7.2.3 Quadro clínico

A apresentação clínica depende tanto da espécie envolvida quanto da resposta imunológica. Resumidamente, têm-se quadros cutâneos localizados, caracterizados por uma ou poucas úlceras bem delimitadas com borda “em moldura” e fundo limpo nos pacientes com resposta imunológica boa do tipo Th1; naqueles com resposta pobre tipo Th2, há a disseminação dos parasitas, surgindo lesões ulcerosas múltiplas, lesões nodulares, lesões vegetantes e/ou lesões de mucosas. Também podem ocorrer a infecção inaparente e a leishmaniose linfonodal.

Quadro 7.1 - Apresentações clínico-laboratoriais da leishmaniose

Leishmaniose	Quadro clínico	Imunidade	Montenegro	Sorologia
Cutâneo-mucosa	Lesão única ou poucas lesões	Th1	Positiva	Fraca ou negativa
Cutânea difusa	Múltiplas lesões	Th2	Negativa	Alta
Visceral	Sem lesões de pele	Th2	Negativa	Alta

A *Leishmania amazonensis* é encontrada principalmente na região Norte, mas há relatos no Nordeste e no Sudeste, e tem como vetores associados os mosquitos do gênero *Lutzomyia* sp.

A forma mais comum é a apresentação clássica da leishmaniose cutânea (úlceras bem delimitadas, indolor, de fundo limpo, seco, com granulação grosseira, bordas elevadas e definidas “em moldura”, com alguns centímetros de tamanho e tipicamente em áreas expostas ao mosquito; normalmente com evolução crônica, superior a 4 semanas). A

outra forma clínica lembra a hanseníase virchowiana, com infiltração cutânea difusa, pápulas e nódulos disseminados.

A *Leishmania (Viannia) guyanensis* é encontrada também na região Norte, tendo o mesmo mosquito vetor da anterior. O quadro clínico é, na maioria das vezes, apenas cutâneo, e são muito raras as lesões mucosas. Recebe a denominação de *pian bois*.

A *Leishmania (Viannia) brasiliensis* é encontrada nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Sul, em áreas de colonização próximas à Mata Atlântica, além de ser o agente mais frequente da leishmaniose nessas áreas. Nesses casos, assume caráter endêmico e é mais frequente em crianças. Essa variedade pode ter tanto formas cutâneas localizadas (úlceras “em moldura”) quanto mucosas, principalmente para mucosa nasal, causando importante destruição do septo e edema do lábio superior – quadro típico da úlcera de Bauru. Formas cutâneas difusas também são relatadas em pacientes com resposta imunológica pobre do tipo Th2; nesses casos, o parasita espalha-se pelas vias linfática e hematogênica. Essa forma com nódulos múltiplos lembrando a hanseníase virchowiana, no entanto, é rara.

Resumidamente, podemos dizer que existem 3 formas típicas de leishmaniose cutânea: a cutânea clássica (úlcera), a mucosa (mucocutânea) e a difusa (que lembra a hanseníase virchowiana). São dependentes de fatores como a espécie de *Leishmania* e a resposta imune do indivíduo.

A coinfeção pelo HIV pode alterar a apresentação da Leishmaniose e por isso é recomendado colher sorologia caso haja apresentações atípicas da doença em indivíduos com fatores de risco para HIV. O contrário também pode ser recomendado: investigar *Leishmania* em pacientes HIV com

lesões cutâneas ou mucosas com mais de 2 semanas de evolução.

Figura 7.3 - Lesão clássica da leishmaniose ulcerativa, única e com borda arredondada (“em moldura”)



Figura 7.4 - Leishmaniose: acometimento mucoso com infiltração da região nasal



7.2.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico se faz com a associação entre o quadro clínico e os dados epidemiológicos, sendo importante a presença em áreas endêmicas da doença. Quando há suspeita, pode-se fazer a confirmação por meio de métodos laboratoriais diversos. A positividade desses exames também estará correlacionada com a resposta imunológica do hospedeiro, sendo inversamente proporcional ao tempo de duração das lesões. Assim, têm-se:

- 1. Exame de esfregaço da lesão:** tende a ser positivo (perto de 100%) em formas de disseminação da doença nas quais as lesões são ricas em parasitas, devido à resposta imunológica pobre. Nesses casos, o raspado da lesão é corado pelo método de Giemsa, com visualização dos parasitas no interior dos macrófagos;
- 2. Exame histopatológico:** pode mostrar grande quantidade de *Leishmania*, como nos casos já relatados, ou, então,

resposta granulomatosa bem elaborada e caracterizada pelo rico infiltrado de plasmócitos. Portanto, é difícil encontrar os parasitas, pois são eliminados pelo sistema imune;

3. Cultura da lesão: o material deve ser semeado em meio de Novy-MacNeal-Nicolle, e a positividade é maior nos casos disseminados; pouco usada na prática;

4. Intradermorreação de Montenegro: na realidade, aponta mais para o estado imunológico dos pacientes do que funciona como método diagnóstico propriamente dito. Sua positividade é maior nos indivíduos com resposta Th1, mesmo aqueles de áreas endêmicas que tiveram contato e foram curados ou nem desenvolveram a doença. Acaba por ser negativo nos casos de lesões disseminadas e nas formas viscerais, nos quais a resposta imune é pobre, do tipo Th2. Além disso, tem grande valor nos casos em que a reação é negativa e o paciente apresenta lesão ulcerada única, sendo descartada a leishmaniose, pois, para manter o quadro controlado em apenas uma lesão, ele deveria ter resposta imunológica boa, do tipo Th1. Então, a reação de Montenegro deverá ser positiva. A intradermorreação de Montenegro mostra a resposta Th1 do indivíduo à leishmaniose, e sua positividade deve correlacionar-se com a clínica. Diante de lesão ulcerada única, espera-se reação de Montenegro positiva, que ajuda na elucidação diagnóstica da leishmaniose, pois o anatomopatológico raramente mostrará o parasita, mas, sim, infiltrado rico em plasmócitos;

5. Sorologias: com métodos de imunofluorescência indireta ou ELISA, podem ser encontrados anticorpos para *Leishmania*, sendo a positividade maior nos pacientes com resposta tipo Th2, com predomínio humoral ante ao celular (formas disseminadas e viscerais). Podem ocorrer falsos positivos em indivíduos com doença de Chagas. A dosagem dos títulos também pode ser útil para acompanhar o tratamento, e deve haver a diminuição destes nos primeiros meses.

Para pacientes com sinais de leishmaniose visceral grave, deve-se realizar o aspirado de medula óssea para o

diagnóstico parasitológico.

O diagnóstico diferencial se dá com úlceras cutâneas, como úlcera tropical, ectima, pioderma gangrenoso, úlceras venosas e arteriais, carcinoma espinocelular, tuberculose cutânea, sífilis terciária e hanseníase.

As formas vegetantes fazem diferencial com PLECT (Paracoccidioidomicose, Leishmaniose, Esporotricose, Cromomicose e Tuberculose).

As lesões mucosas são diferenciadas do granuloma letal da linha média, um tipo de linfoma, e da paracoccidioidomicose.

7.2.5 Tratamento

A droga de escolha é o Glucantime® (N-metilglucamina), um antimônio pentavalente. A dose varia de 10 a 20 mg/kg/d, IM ou IV, sendo o tratamento inicial instituído por 20 dias. Os principais efeitos colaterais são cardíacos e renais, e é necessário o controle periódico com eletrocardiograma e função renal.

Casos resistentes são tratados com anfotericina B, pentamidina e pentoxifilina. Essa também é a droga de escolha para pacientes HIV positivos.

7.3 ESCABIOSE

Sinonímia: sarna. Trata-se de uma infestação cutânea pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*, intensamente pruriginosa e altamente contagiosa.

7.3.1 Epidemiologia

A doença é universal e acomete ambos os sexos; populações aglomeradas são mais atingidas. Não há relação com má higiene, mas naqueles em que ela é adequada o quadro é mais discreto (“sarna de pessoas limpas”). A variedade do *S. scabiei* é a *homini*, já que animais domésticos também podem apresentar a sarna. O contágio se dá pelo contato inter-humano, e quase sempre há relatos de familiares acometidos. A transmissão por fômites contaminados também é possível.

7.3.2 Fisiopatologia

A variedade *homini* é exclusivamente dependente da pele humana, onde faz túneis para a deposição de ovos no estrato córneo. Costumam eclodir cerca de 10 a 14 dias depois, o que é um dado relevante para o tratamento. Fora da pele humana, o parasita sobrevive por cerca de 7 dias. Pacientes com baixa imunidade, como na AIDS, podem desenvolver formas exuberantes, chamadas de “sarna crostosa norueguesa”. O prurido intenso parece relacionado à resposta imunológica contra o parasita e pode persistir por dias, mesmo após o sucesso no tratamento.

7.3.3 Quadro clínico

A condição *sine qua non* é a presença do prurido, que é constante, mas piora muito à noite, com o aumento da temperatura corpórea e da atividade do parasita. Se o prurido estiver presente em outros familiares aumenta a chance do diagnóstico.

Na forma clássica do adulto, surgem pápulas eritematosas em algumas áreas-chave: axilas e regiões inframamárias, inguinais e genitais (portanto, áreas flexoras). O encontro de uma lesão linear pode ser patognomônico, pois representa o

túnel escavado pelo parasita (que, muitas vezes, pode ser visualizado em uma das extremidades). A face é sempre poupada.

Nas crianças menores de 1 ano, deve-se acrescentar o possível acometimento do couro cabeludo, dos espaços interdigitais e das regiões palmoplantares. Nesses casos, a acropustulose infantil é um importante diagnóstico diferencial. Nos idosos, o prurido pode ser a única manifestação, e o diagnóstico passa a ser difícil.

Quadro 7.2 - Distribuição típica das lesões na escabiose

Adultos	Axilar + inframamária + genitais
Crianças	Couro cabeludo + palmoplantar + interdigital

A sarna crostosa norueguesa manifesta-se com placas verrucosas ceratóticas em extremidades e dobras, nas quais podem ser encontrados milhões de parasitas, por isso é definida como a forma mais contagiosa.

Figura 7.5 - Escabiose: forma comum com pápulas eritematosas isoladas e pruriginosas no abdome



Figura 7.6 - Escabiose: forma da sarna crostosa norueguesa em imunossuprimido semelhante a emplastro de fubá



7.3.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico e, na maioria dos casos, duvidoso. Faz-se o tratamento empírico para confirmá-lo. Em alguns casos, pode-se encontrar o parasita com a escarificação da lesão e análise em microscopia. Não existem métodos de diagnose laboratoriais.

O diagnóstico diferencial se dá com farmacodermias, prurido na pele asteatósica, dermatite atópica e dermatite de contato.

7.3.5 Tratamento

Gestantes e recém-nascidos devem ser tratados topicamente com enxofre em pasta d'água por 3 noites seguidas, com reaplicação após 7 dias.

Pode ser feito com medicações tópicas como a permetrina 5% (a mais eficaz, sendo de primeira linha) e o sulfiram. Nesses casos, as medicações são aplicadas à noite, permanecendo por 12 horas. São feitos 2 ciclos, reservando-se um espaço entre eles para o tratamento dos ovos que eclodem posteriormente (de 10 a 14 dias). Os fômites e as roupas pessoais e de enxoval devem ser higienizados e/ou trocados diariamente. Os contatos pessoais também merecem tratamento para controle da infestação. O prurido pode persistir após o tratamento, e são indicados anti-histamínicos como a hidroxizina para a sua melhora. Casos mais resistentes e disseminados podem receber tratamento tópico aliado a ivermectina, de acordo com o peso, 200 µg/kg, VO (normalmente, 12 mg/d para adultos). Crianças menores de 5 anos ou com menos de 15 kg não devem receber ivermectina, e gestantes e recém-nascidos devem ser tratados

topicamente com enxofre em pasta d'água durante 3 noites seguidas e reaplicar após 7 dias.

7.4 PEDICULOSE

Sinonímia: piolhos. Trata-se de infestação pruriginosa por ácaro com três variedades, altamente contagiosa.

7.4.1 Epidemiologia

Há 3 formas diferentes de pediculose:

- 1. Pediculose do couro cabeludo:** causada pelo *Pediculus humanus. var capitis*, é a mais comum das 3, originando frequentes epidemias em escolas e creches;
- 2. Pediculose do corpo:** chamada “doença dos vagabundos”, pois acomete mais indigentes com má higiene pessoal e cursa com lesões no tronco. Causada pelo *Pediculus humanus var. corporis*;
- 3. Pediculose pubiana:** considerada uma infecção sexualmente transmissível, é conhecida como “chato”, sendo o agente causador o *Phthirus pubis*.

As doenças são universais, acometendo, da mesma maneira, tanto homens quanto mulheres.

7.4.2 Fisiopatologia

Na pediculose do couro cabeludo e na pubiana, o parasita instala-se nos pelos, enquanto na forma do corpo ele permanece nas roupas não higienizadas. O inseto vive da sucção do sangue humano.

7.4.3 Quadro clínico

As 3 formas diferem em vários aspectos:

1. Pediculose do couro cabeludo: cursa com intenso prurido e pode acometer também os cílios e a sobrancelha. Para o diagnóstico, devem-se visualizar diretamente o parasita e/ou suas lêndeas aderidas à haste dos pelos. A ajuda de pentes finos pode ser providencial. A transmissão inter-humana é frequente, principalmente entre as crianças. Escoriações com infecção secundária e adenopatia cervical são comuns;

2. Pediculose do corpo: cursa com prurido e escoriações no corpo, mas os parasitas são encontrados nas roupas de cama (como em acampamentos militares) e nas pessoais (indigentes). Pode levar à transmissão do tifo e da “febre das trincheiras”, esta, por sua vez, causada pela *Bartonella quintana*. No exame dermatológico, só são encontrados pequenos pontos hemorrágicos no local das picadas dos insetos; deve-se eliminar o parasita apenas dos fômites;

3. Pediculose pubiana: infecção sexualmente transmissível comum em adolescentes e adultos jovens cujo principal achado é o prurido. Poucos sinais cutâneos estão presentes, como as escoriações locais, no entanto, uma lesão característica é a mácula cerúlea, uma mancha pálida no local da picada que surge pela ação de anticoagulantes da saliva do inseto. A demonstração das lêndeas e/ou dos ácaros leva ao diagnóstico de certeza. Presença do parasita em regiões como sobrancelhas e cílios de crianças pode ser indício de violência sexual.

A pediculose do corpo pode causar a transmissão de tifo e da “febre das trincheiras”, causada pela *Bartonella quintana*.

Figura 7.7 - Visualização aumentada do cabelo com parasita e lêndea



Fonte: Dmitrii Pridannikov.

7.4.4 Métodos diagnósticos

Não há exames laboratoriais para auxílio no diagnóstico das 3 formas de pediculose. Os pacientes normalmente vêm com a queixa de prurido, mas a maioria já vem com o diagnóstico pronto, solicitando unicamente a indicação do tratamento.

7.4.5 Tratamento

Escabicidas tópicos, como o lindano e a permetrina em loção, são altamente eficazes para matar os insetos adultos e os ovos nas 2 apresentações nas quais é requisitado o tratamento. Casos de infestações repetitivas e intensas podem necessitar da ivermectina na dose de 200 μ g/kg. Parceiros sexuais devem ser tratados na forma pubiana.

7.5 MIÍASE

Manifestação causada por larvas de dípteros (moscas domésticas) que se subdivide em 2 grupos principais: miíases primária e secundária, cada qual com um agente específico. Popularmente, são chamadas de berne.

7.5.1 Epidemiologia

A ocorrência é maior em áreas rurais e em localidades periféricas com más condições sanitárias. Pode ocorrer em qualquer idade, mas crianças estão mais expostas. Não há predileção racial ou sexual.

7.5.2 Fisiopatologia

O mecanismo de transmissão é diferente nas 2 formas:

- 1. Miíase primária:** os ovos não são depositados diretamente na pele do hospedeiro, mas em outras moscas e mosquitos vetores. Só após o contato com esses atravessadores o indivíduo é parasitado pela larva (parasita obrigatório). A mosca envolvida nesse tipo é a *Dermatobia hominis*;
- 2. Miíase secundária:** os ovos são depositados pelas moscas em áreas de necrose tecidual (ferimentos abertos) em que há maior facilidade para parasitismo (parasita ocasional). As espécies relacionadas a essa forma são *Cochliomyia macellaria* (mosca varejeira) e *Lucilia* sp.

Figura 7.8 - Larva causadora da miíase



Fonte: *Miasis cutânea forunculosa causada por Dermatobia hominis*, 2013.

7.5.3 Quadro clínico

A forma primária apresenta-se como lesão furunculoide com pequeno orifício em que é possível perceber movimentos da larva e a saída de secreção serosa. Pode surgir em qualquer localização, mas com mais frequência em áreas em que houve contato com insetos (partes descobertas) e couro cabeludo.

Figura 7.9 - Mífase primária furunculoide no couro cabeludo, com orifício onde se pode extrair a larva



A forma secundária ocorre quando o paciente apresenta lesão com tecido necrótico (por exemplo, úlcera venosa crônica, grande massa tumoral de carcinoma cutâneo etc.), pois obrigatoriamente necessita de uma ferida como porta de entrada, que atrai as moscas, e estas depositam os ovos diretamente na ferida aberta. Ao eclodirem, geram larvas que parasitam e se alimentam do tecido desvitalizado.

7.5.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é totalmente clínico, atentando-se à epidemiologia (visita a áreas rurais) e à observação do movimento das larvas na lesão. O diagnóstico diferencial só cabe na forma furunculoide, em que, obviamente, é feito com os furúnculos bacterianos.

7.5.5 Tratamento

Na forma secundária, o tratamento é mais fácil, pois as larvas estão muito expostas e de fácil acesso. Assim, podem ser mortas com éter e, em seguida, são retiradas por catação simples.

Já na forma furunculoide, como a larva penetra em camadas mais profundas da pele e o orifício de saída é pequeno, é preciso superficializar o corpo da larva. Tal processo pode ser realizado com a obstrução do orifício, normalmente com esparadrapo ou com receitas caseiras com bacon, pois a larva fica sufocada e dirige-se à superfície, tornando mais fácil a compressão da lesão.

Quadro 7.3 - Diferencial das miíases

Características	Miíase primária	Miíase secundária
Mosquito vetor	Participação	Sem participação
Localização	Qualquer área exposta	Lesão aberta prévia
Tipo de lesão	Furunculoide	Ulcerosa
Tratamento	Extração/remoção	Catação simples

7.6 TUNGÍASE

Trata-se de uma infecção superficial causada por inseto (pulga) que tem certa morbidade, em virtude de lesões dolorosas na região plantar.

7.6.1 Epidemiologia

É endêmica em certas regiões da Ásia, da América Central e da América do Sul. Trabalhadores rurais que não usam calçados

estão mais expostos.

7.6.2 Fisiopatologia

É causada pela pulga *Tunga penetrans*. O mecanismo de contágio é o contato com areia em solo contaminado, onde o inseto vive na forma adulta; a fêmea é capaz de penetrar na pele e aprofundar-se até atingir a derme superficial, onde consegue sugar os vasos sanguíneos. Permanece no hospedeiro por, no máximo, 2 semanas e, nesse período, produz vários ovos que caem no solo, reiniciando o ciclo.

7.6.3 Quadro clínico

A lesão consiste em um nódulo endurecido, normalmente único, que pode ter de 0,5 a 1 cm de diâmetro, com um ponto enegrecido na superfície, correspondendo ao corpo da *Tunga penetrans* (popularmente chamada de “batatinha”). As regiões plantares, interdigitais e subungueais são as mais habitualmente atingidas. Quanto aos sintomas, o paciente pode queixar-se de prurido e dor à deambulação devido às lesões plantares, o que se torna algo incapacitante.

Figura 7.10 - Tungíase: pápula endurecida com ponto enegrecido central (“batatinha”)



Fonte: *Images in Clinical Tropical Medicine Periungual Tungiasis in the Democratic Republic of Sao Tome and Principe, 2012.*

7.6.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico e não necessita de exame laboratorial. Alguns nódulos são retirados sem haver a suspeita e enviados para exame anatomopatológico, quando há a confirmação da infestação. A dermatoscopia é um método simples e rápido que pode aumentar a acurácia diagnóstica.

Os principais diagnósticos diferenciais são feitos com as verrugas plantares e calosidades juntadas.

7.6.5 Tratamento

Consiste na destruição do nódulo com a morte do inseto e pode ser realizado com crioterapia, eletrocoagulação ou

curetagem simples e cauterização química.

7.7 LARVA MIGRANS

Também chamada “bicho geográfico”, seu principal agente é o *Ancylostoma braziliense*, um helminto nematoide. O tratamento eletivo é feito com albendazol 400 mg, em dose única, por via oral, e tiabendazol tópico.

Você **conhece** as **3** **diferentes** formas clínicas da **leishmaniose**?

Resumidamente, a leishmaniose tem quadros cutâneos localizados, caracterizados por 1 ou poucas úlceras bem delimitadas com borda “em moldura” e fundo limpo nos pacientes com resposta imunológica boa do tipo Th1; naqueles com resposta pobre tipo Th2, há a disseminação dos parasitas, surgindo lesões ulcerosas múltiplas, lesões nodulares, lesões vegetantes e/ou lesões de mucosas. Também podem ocorrer a infecção inaparente e a leishmaniose linfonodal.

DOENÇAS ECZEMATOSAS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

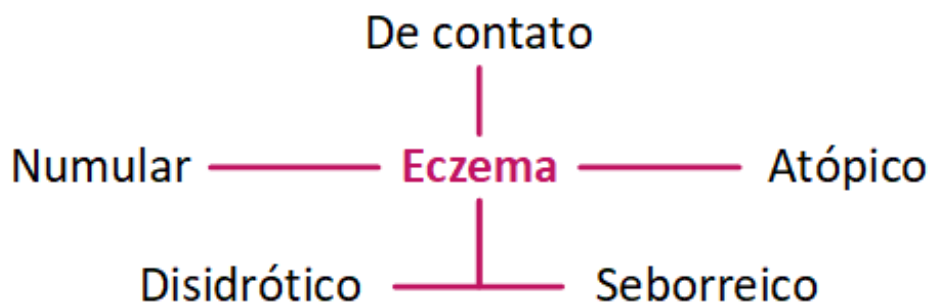
8

Quais **eczemas** têm um **componente** alérgico na **etiopatogenia**?

8.1 INTRODUÇÃO

O termo “eczema” é usado para englobar doenças heterogêneas que se manifestam com um padrão de reação da pele caracterizada por inflamação cutânea superficial, que pode ter evolução aguda, subaguda ou crônica (cada qual com uma manifestação diferente – Figuras 8.2 a 8.4). Outro termo utilizado é “dermatite”, e ambos, sendo genéricos, necessitam de aprofundamento para se chegar à causa.

Figura 8.1 - Principais eczemas



Fonte: elaborado pelos autores.

8.2 ECZEMA DE CONTATO

Os eczemas de contato são inflamações geradas pela ação de substâncias na superfície da pele, sendo muito frequentes (representam 15 a 25% da prática clínica de Dermatologia) e divididas em 2 grupos bem distintos – por irritante primário e por alergia.

8.2.1 Por irritantes primários

Os eczemas de contato por irritante primário ocorrem porque os agentes causadores têm poder intrínseco de irritação por serem substâncias ácidas ou cáusticas, causando processo inflamatório inespecífico no exato local de contato com o agente.

8.2.1.1 Epidemiologia

Irritantes primários são a causa mais comum de eczema, e representam 80% dos casos dentro do subgrupo de contato. Também é a causa mais comum das dermatoses ocupacionais.

É de longe a causa mais comum de eczema e, dentro do subgrupo de contato, representa 80% dos casos, o que é compreensível, pois é um processo irritativo pelo poder intrínseco da substância envolvida, sendo passível acometer qualquer pessoa, e não apenas aquelas com predisposição

alérgica. As mulheres são as mais afetadas; é comum em donas de casa, devido à exposição a agentes de limpeza do lar. Dentro do mesmo raciocínio, é também a causa mais comum das dermatoses ocupacionais.

8.2.1.2 Fisiopatologia

O agente irritativo pode ser classificado em absoluto, como um forte ácido, ou cáustico, que com apenas um contato pode provocar dermatite intensa; já os agentes irritativos relativos são menos potentes e necessitam de exposições graduais e repetidas para levarem ao quadro de eczema. Além disso, fatores do organismo também podem ser implicados, pois, nas situações em que a barreira cutânea é mais fraca (por exemplo, em pacientes com pele ressecada, que têm menor camada do manto lipídico protetor, como os atópicos), pode haver maior propensão para o eczema de contato por irritante primário. Não há participação do sistema imunológico no sentido alérgico.

8.2.1.3 Quadro clínico

Os irritantes absolutos costumam provocar quadros acidentais com apresentação aguda de dermatite (placa eritematosa e edematosa com ou sem bolhas, em que a dor é mais importante do que o prurido, normalmente do tipo ardor/queimação). A lesão fica restrita ao local de contato com a substância. Não há suscetibilidade individual (pode ocorrer com qualquer um). Um exemplo seria derramamento acidental de ácido clorídrico nas mãos.

Já os irritantes relativos têm ação mais silenciosa e dependem muito da permeabilidade cutânea individual, como também de exposições repetidas, para provocar as alterações

inflamatórias. As manifestações são mais de eczema subagudo com leve eritema, descamação e fissuras. Também ficam restritas à área de contato com a substância. O ardor é o sintoma predominante. Um exemplo seria dermatite das donas de casa causada pela exposição frequente aos detergentes.

As mãos são o local mais acometido pela dermatite de contato irritativa; já a dermatite alérgica de contato, vista mais adiante, costuma ocorrer predominantemente na face.

8.2.1.4 Métodos diagnósticos

Esse tipo de eczema é de diagnóstico clínico, pois não há exames específicos que apontem para a causa. Uma história minuciosa é fundamental: devem-se buscar atividades do trabalho, hobbies e hábitos de higiene. O teste de contato, se realizado, deve ser negativo. Em alguns casos, a biópsia para exame anatomopatológico precisa ser realizada para diferenciar-se de quadros como a psoríase palmoplantar.

O principal diagnóstico diferencial é feito com o eczema de contato alérgico, e, muitas vezes, isso só é possível com a ajuda do teste de contato (*patch test*).

8.2.1.5 Tratamento

Além de afastar o agente causal inicialmente, deve-se controlar a inflamação com o uso de corticoides, administrados sistemicamente nos casos mais graves (prednisona 0,5 a 1 mg/kg) e topicamente (creme de betametasona) nos casos menos exuberantes. Anti-histamínicos (dexclorfeniramina 2 mg) podem ser usados para alívio do prurido. A exsudação pode ser amenizada com

compressas de permanganato de potássio. Após o controle da inflamação, é necessário restaurar a barreira cutânea com o uso de emolientes/hidratantes. As luvas também devem estar presentes nas atividades laborativas, como as do lar, contrariando a vontade da maioria das donas de casa, que relutam em usá-las.

8.2.2 Por alergia

8.2.2.1 Epidemiologia

Apresenta frequência menor do que o eczema irritativo, prevalecendo em 0,5 a 1,5% da população avaliada. Com o passar dos anos, vão ocorrendo mudanças nos agentes químicos implicados; por exemplo, o timerosal, que era usado no Merthiolate® e que hoje foi substituído pela clorexidina, era um grande responsável por desencadear esses quadros. É mais comum em mulheres, porém não há predileção por raça, e é raro em crianças e idosos.

8.2.2.2 Fisiopatologia

Os eczemas de contato alérgico obrigatoriamente envolvem a sensibilização do sistema imunológico, sendo, portanto, restritos às pessoas que desenvolveram hipersensibilidade. A reação de hipersensibilidade em questão é a tardia do tipo IV de Gell-Coombs. Em sua primeira fase, de sensibilização, há apresentação do antígeno em contato com a pele que é processada pelas células de Langerhans, e este é levado aos linfócitos T (principalmente Th1 e Th17). Esse processo pode durar 10 dias ou anos (com exposições repetidas), dependendo do poder alergênico da substância envolvida. Após a sensibilização, o indivíduo irá desenvolver as manifestações clínicas somente em uma próxima exposição,

caracterizando, assim, a fase de elicitação. Nesse tipo de eczema, a perda da função de barreira da pele (como nos atópicos com pele xerótica/seca) não aumenta a incidência.

8.2.2.3 Quadro clínico

As substâncias alergênicas costumam provocar quadros eczematosos insidiosos e obscuros, nos quais não se percebe quem é o culpado. São produtos usados no dia a dia em diversas situações, como no trabalho, no lar e em atividades de lazer. Devido a isso, uma história muito bem detalhada é importante para identificar o agente causador.

Em uma fase aguda, surgem placas eritematosas e edematosas, às vezes com bolhas e exsudação. Com a evolução, as lesões tornam-se subagudas, com eritema, descamação e crostas. No último estágio de eczema crônico, surge o espessamento chamado liquenificação, às vezes com fissuras.

O tempo de surgimento não é imediato, diferentemente do que acontece nos casos dos irritantes absolutos, podendo levar de 1 a 2 dias para início dos sinais e sintomas.

Uma diferença para o eczema irritativo é que as lesões podem aparecer em locais distantes de onde ocorreu o contato e as primeiras manifestações, pois, no eczema alérgico, há disseminação do quadro com a sensibilização do sistema imunológico. Pacientes sensibilizados estão sujeitos ao aparecimento de casos graves de eritrodermia. Entre os sintomas, o prurido é bem mais forte do que nos outros eczemas, à exceção da dermatite atópica.

Figura 8.2 - Eczema agudo: eritema, edema e exsudação na região tibial próxima ao tornozelo



Figura 8.3 - Eczema subagudo: eritema, leve edema e descamação em abdome

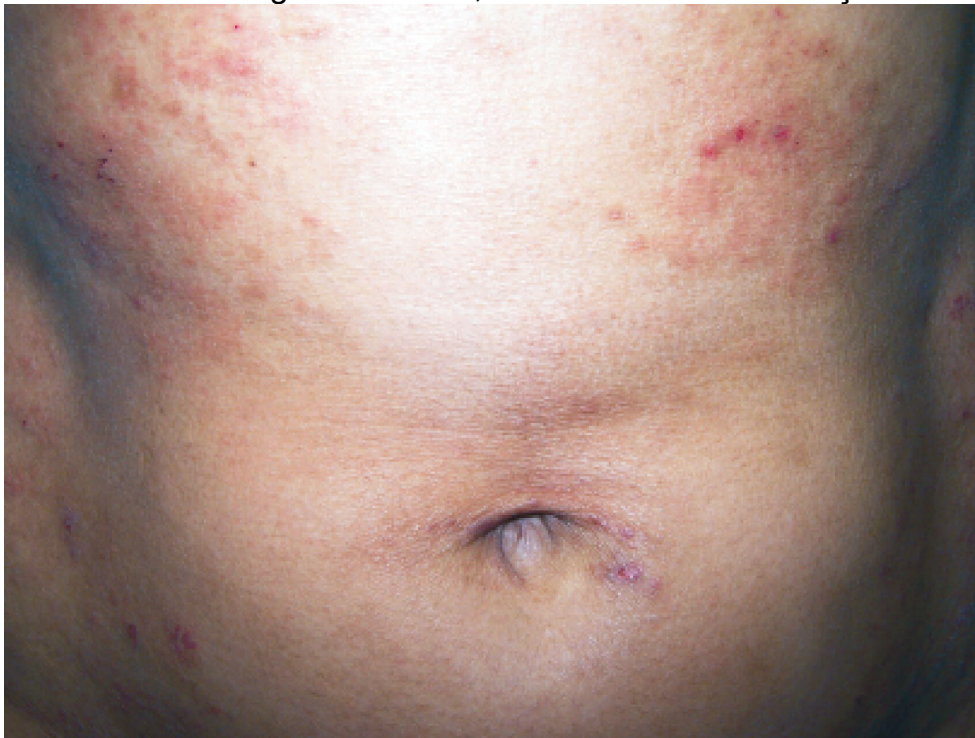


Figura 8.4 - Eczema crônico: eritema, descamação e liquenificação



8.2.2.4 Métodos diagnósticos

Na maioria dos casos, só se chega ao agente implicado com a ajuda do teste de contato (patch test). Por intermédio dele, determina-se a qual substância o paciente está sensibilizado e, a partir daí, pela história clínica, faz-se a correlação com o produto que pode estar sendo utilizado; por exemplo, um indivíduo que tenha positividade no teste de contato para a neomicina e que vinha usando pomada para tratamento de úlcera varicosa. Vale ressaltar que o teste de contato não deve ser realizado com quadro agudo ativo, pois aumenta a incidência de falsos positivos.

O níquel é a principal substância causadora de dermatite de contato alérgica.

Quadro 8.1 - Agentes mais implicados nas dermatites de contato alérgicas

Níquel	O principal, encontrado na liga de diversos materiais metálicos (relógios, bijuterias, cintos etc.)
Neomicina	Antibiótico usado em diversas pomadas
Dicromato de potássio	Encontrado em cimento/construção civil
Formaldeído	Conservantes de diversos cosméticos
Parabeno	Conservantes de diversos cosméticos
Parafenilenodiamina	Tinturas de cabelo

Quadro 8.2 - Teste de contato de acordo com a ocupação profissional

Ocupações	Produtos alergênicos	Positividade dos testes cutâneos
Construção civil	Cimento	Dicromato de potássio
Borracheiros	Aceleradores de borracha	<i>Carba mix</i>
Profissionais de saúde	Desinfetantes	Formaldeído
Profissionais de estética	Cosméticos	Bálsamo-do-peru
Indústria siderúrgica	Óleos de corte	Próprio óleo
Indústria têxtil	Corantes	Parafenilenodiamina
Cabeleireiros	Alisantes	Tioglicolato de amônia

Novamente, o diagnóstico diferencial se faz com a dermatite de contato por irritante primário, com diferenças discutidas na parte clínica apresentada anteriormente. Psoríase, tinhas e farmacodermias também entram como diferenciais, sendo, muitas vezes, necessário o exame anatomopatológico. O Quadro 8.3 ajuda a entender as diferenças entre as 2 formas de eczema de contato.

8.2.2.5 Tratamento

As medidas iniciais são as mesmas de todos os eczemas, visando ao controle da inflamação com uso de corticoides; estes são administrados sistemicamente quando há indícios de sensibilização e podem ser continuados topicamente com a melhora. A mais utilizada é prednisona, na dose de 0,5 a 1 mg/kg e com desmame posterior; topicamente, pode-se usar betametasona ou outro fármaco de alta potência. Os anti-histamínicos são empregados no controle do prurido. A medida mais importante seria descobrir o agente alérgico e evitar o contato direto com a pele; isso pode ser possível pela anamnese, mas, muitas vezes, somente após o teste de contato.

Quadro 8.3 - Diferenças de eczema alérgico versus irritante primário

Características	Alérgico	Irritante primário
Respeita as áreas de contato	Não	Sim
Requer exposição prévia para sensibilização	Sim	Não
Surge ao contato imediato	Não	Sim
As células de Langerhans participam	Sim	Não

8.3 ECZEMA ATÓPICO

Também chamado de dermatite atópica, é uma doença multifatorial (genética, imunológica/alérgica, ambiental-social e emocional) caracterizada por prurido marcante, além de outros achados clínicos típicos.

8.3.1 Epidemiologia

Habitualmente, inicia-se na infância, na maioria após o quarto ou quinto mês (95% dos casos têm início antes dos 5 anos – 60% no primeiro ano de vida). Pode prevalecer em qualquer idade, já que 20% dos que iniciaram na infância ainda persistem com a doença quando jovens, adultos e até mesmo idosos. Muitos pacientes têm história pessoal e/ou familiar de hipersensibilidade tipo I (rinite, asma, urticária etc.).

Houve aumento da incidência nos últimos anos, principalmente em países de primeiro mundo.

Não há preferência por sexo ou raça, mas a prevalência da dermatite atópica é menor nas classes sociais mais baixas, talvez pela menor preocupação com a higiene. A morbidade causada pelo prurido é motivo de incapacidade para o trabalho e a escola.

8.3.2 Fisiopatologia

É uma doença multifatorial. Os aspectos envolvidos são:

1. Imunológico: há desbalanço com predomínio da atividade TH2 nos linfócitos, cursando com aumento de algumas interleucinas, como IL-4 e IL-5. Muitos apresentam, também, hipersensibilidade tipo I, exibindo um aumento sérico de IgE (alergia);

2. Constitucional: pacientes apresentam a pele xerótica (seca) devido a defeitos na produção de lípidos cutâneos (ceramidas), que possuem importante papel na função protetora de barreira. Também foram descritas alterações de proteínas do cimento intercelular como a filagrina;

3. Ambiental: menor exposição a alérgenos na infância pode aumentar, paradoxalmente, a incidência da dermatite atópica; isso ocorre quando há excessivos cuidados de higiene, fato comum entre os indivíduos de classes sociais mais altas;

4. Genético: muitas das alterações já citadas provêm de alterações genéticas; uma criança cujos pais possuem antecedentes de rinite, asma e dermatite propriamente dita tem 50% de chance de desenvolver a doença;

5. Infecioso: alguns autores acreditam que a colonização por *S. aureus* (que nos atópicos é maior, presente em até 90% dos pacientes) possa funcionar como superantígeno, levando à inflamação crônica e recorrente

8.3.3 Quadro clínico

A dermatite atópica manifesta-se com placas eritematodescamativas com exsudação e crostas nas fases agudas e liquenificação nas fases crônicas. Os locais de acometimento podem variar de acordo com a idade.

Em recém-nascidos, há acometimento do couro cabeludo e da face (poupando o centro facial), além de superfícies extensoras de extremidades. Poupa a área das fraldas. Em adultos, as lesões localizam-se em dobras/superfícies flexoras, como fossas cubitais e poplíteas, pescoço e

pálpebras. As lesões elementares são as mesmas dos recém-nascidos, já descritas.

O prurido é obrigatório (critério maior) e chega a ser tão intenso que provoca escoriações múltiplas. A atopia, caracterizada pela hipersensibilidade mediada por IgE, também está presente; é acompanhada por sintomas respiratórios como rinite e asma. A pele xerótica/seca é quase sempre presente no quadro clínico, e a evolução é sempre crônica e recorrente, sendo possível o controle da doença com tratamento e acompanhamento dermatológico.

Algumas manifestações particulares são chamadas de estigmas atópicos e consideradas critérios menores: história pessoal ou familiar de atopia, dermatografismo branco, *prick test* positivo ou IgE positiva, cataratas anteriores subcapsulares (não superior), ceratocone, xerose, pitiríase alba, ceratose pilar e prega de Dennie-Morgan.

Podem ocorrer complicações graves, podendo levar ao óbito se não tratadas a tempo. Entre elas, estão a eritrodermia (disseminação do eczema por todo corpo) e a erupção variceliforme de Kaposi (infecção disseminada por herpes, provocando lesões vesicocrostosas por toda a pele, além de manifestações sistêmicas semelhantes à sepse – Figura 8.7). Infecções fúngicas simples e virais, como verrugas e molusco contagioso, são mais comuns nos atópicos.

Quadro 8.4 - Critérios de dermatite atópica, segundo Hanifin e Rajka, 1980

<p>Maiores (3 sempre presentes)</p>	<p>Prurido Quadro crônico recorrente Lesões eczematosas típicas (nas faces extensoras em crianças e nas dobras em adultos) História pessoal de atopia</p>
<p>Menores (3 ou mais)</p>	<p>Pele xerótica/seca Dermografismo branco <i>Prick test</i> positivo ou IgE positiva Cataratas anteriores subcapsulares Ceratocone – afinamento e mudança da curvatura da córnea Pitiríase alba – manchas hipocrômico-descamativas Ceratose pilar – <i>plugs</i> córneos nos folículos Prega de Dennie-Morgan – rugas que se formam sob as margens das pálpebras inferiores</p>

Figura 8.5 - Dermatite atópica



Fonte: Skylines.

Figura 8.6 - Dermatite atópica: criança com placas na base eritematosa e crostas na região da panturrilha direita



Figura 8.7 - Complicação do eczema atópico: erupção variceliforme de Kaposi pelo herpes



8.3.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico de dermatite atópica é eminentemente clínico, visto que suas lesões pruriginosas apresentam localizações típicas e que a história de atopia e a evolução recorrente permitem chegar facilmente à etiologia do eczema (marcha atópica). Alguns exames podem ajudar, como a dosagem elevada de IgE. A solicitação dos testes alérgicos não é fundamental nem consenso, pois a causa da dermatite atópica é multifatorial, e não somente de hipersensibilidade.

Em recém-nascidos, o diagnóstico diferencial principal é feito com a dermatite seborreica, que costuma aparecer antes dos 5 meses e atingir a área das fraldas. A escabiose também é muito pruriginosa, mas se caracteriza por lesões papulosas, principalmente nos espaços interdigitais. A psoríase e a dermatite de contato são raras nas crianças, mas podem entrar no diferencial. Em adultos, a dermatite de contato é o principal diferencial. O eczema numular é semelhante a

placas de dermatite atópica com infecção secundária. Na tinha do corpo, as lesões são assimétricas e com bordas elevadas, mas alguns casos tratados com corticoides podem se espalhar, simulando atopia.

8.3.5 Tratamento

A maioria dos pacientes com dermatite atópica obtém o controle do quadro somente com medicações tópicas. A base do tratamento consiste no uso de hidratantes para repor a barreira cutânea e de corticosteroides tópicos (hidrocortisona creme ou pomada) para controle do quadro inflamatório. Os anti-histamínicos (hidroxizina) são usados com relativa frequência, visando à melhora do prurido e da hipersensibilidade por IgE. Em algumas ocasiões, é necessário o uso de antibióticos (cefalexina) para tratar infecções secundárias, e estes preferencialmente são administrados por via oral, diminuindo a chance de sensibilização da pele. Recentemente foram desenvolvidos imunomoduladores tópicos, como pimecrolimo e tacrolimo, que apresentam ação comparável à dos corticoides, mas sem os efeitos colaterais. A fototerapia também pode ser usada, principalmente o espectro ultravioleta B (UVB) *narrow band*.

Somente os casos graves e resistentes são tratados com imunossupressores (ciclosporina e metotrexato) ou PUVA (banhos de luz ultravioleta). Corticoides sistêmicos são quase proibidos, sendo utilizados nos pacientes internados que evoluíram com piora recente e, mesmo assim, por no máximo 7 dias. Atualmente, há estudos sobre o uso de biológicos no tratamento da dermatite atópica, como o dupilumabe (antirreceptor de interleucina 4, aprovado pelo Food and Drug Administration, em 2017). A erupção variceliforme de Kaposi

deve ser tratada em regime hospitalar com uso de aciclovir, iniciando por via intravenosa e, com a melhora, por via oral.

Medidas habituais, como banhos mornos, roupas de algodão e controle ambiental da poeira, podem ajudar. Dieta é medida controversa, pois alguns autores atribuem alergias ao leite ou corantes, mas os níveis de evidência que comprovem tal associação são fracos.

8.4 ECZEMA SEBORREICO

Sinonímia: dermatite seborreica. Doença inflamatória crônica que acomete regiões ricas em glândulas sebáceas, como a face e o couro cabeludo, e que em sua forma leve é conhecida como “caspa”.

8.4.1 Epidemiologia

É uma doença muito frequente, com alguns estudos mostrando incidência de 5% da população, número que pode ser subestimado, pois muitos pacientes, com casos leves, não procuram atendimento médico (estima-se números ao redor de 20%). Incidência maior é vista em pacientes com HIV e doenças neurológicas, como a doença de Parkinson, os quais têm manifestações mais intensas. A prevalência nos homens é levemente maior, por provável influência hormonal. Pode acometer qualquer faixa etária, com pico em adultos jovens (quarta década).

A dermatite seborreica é clinicamente mais exuberante em portadores de HIV e doenças neurológicas.

8.4.2 Fisiopatologia

Doença de causa desconhecida, que parece estar correlacionada à hipersensibilidade devido a leveduras comensais da espécie *Malassezia furfur* (antes conhecida como *Pityrosporum ovale*). Esse fungo possui enzimas que hidrolisam os ácidos graxos, que se tornam irritativos, levando à dermatite. Não há aumento anormal da produção de sebo, tampouco alteração qualitativa deste.

8.4.3 Quadro clínico

Também pode variar de acordo com a faixa etária.

Em recém-nascidos, a dermatite seborreica aparece logo nos primeiros meses, devido à ação de hormônios androgênicos maternos, apresentam áreas de eritema e descamação na face, nas dobras e na área das fraldas; no couro cabeludo, surgem escamas graxentas amareladas e aderidas. Em adultos, além de eritema e descamação no couro cabeludo, podem surgir as mesmas lesões em outras regiões ricas em glândulas sebáceas, como centro da face, região frontal, região esternal e dorso; às vezes, as lesões possuem contornos bem definidos, sendo chamadas de dermatite seborreica figurada. Os sintomas mais comuns são prurido e ardor. Quadros extensos e intensos podem estar associados ao HIV. Em idosos, é uma das principais causas de eritrodermia. Blefarite pode ser uma manifestação da doença. A evolução é sempre crônica e recorrente, podendo haver piora no inverno e ser desencadeada por fatores emocionais.

Figura 8.8 - Áreas de acometimento pela dermatite seborreica

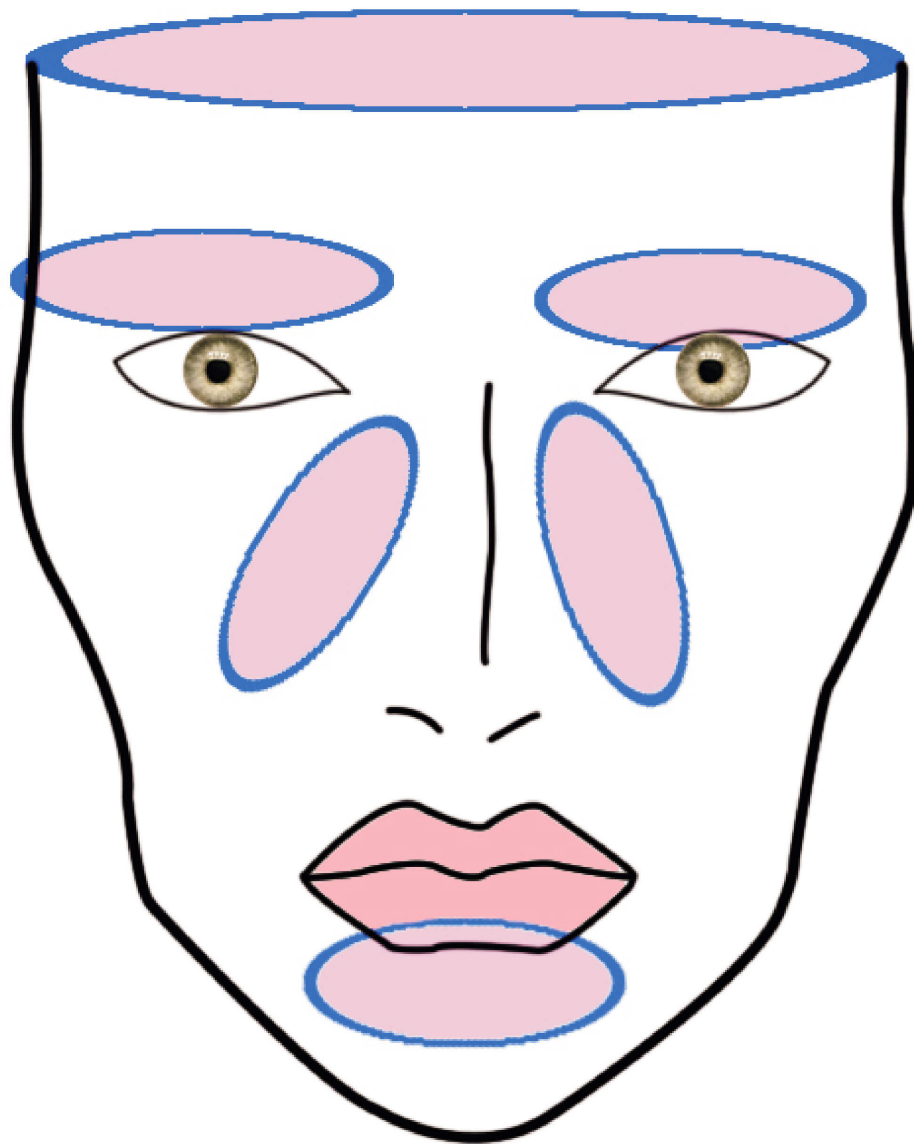


Figura 8.9 - Dermatite seborreica



Fonte: Warut Chinsai.

8.4.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é puramente clínico, não sendo difícil nos quadros clássicos; às vezes, o exame anatomopatológico é preciso para melhor elucidação. Em recém-nascidos, o principal diferencial é a dermatite atópica, que é mais prevalente nas superfícies extensoras e poupa a área das fraldas.

Das doenças diferenciais, a histiocitose de Langerhans leva a quadros dramáticos semelhantes aos da dermatite seborreica, mas com manifestações sistêmicas; o pênfigo foliáceo cursa com lesões em áreas seborreicas, e as placas eritematosas na face podem surgir no lúpus eritematoso.

A síndrome de Leiner é uma entidade rara e grave de recém-nascidos com deficiência de complemento C5, caracterizada por erupção cutânea cujo diagnóstico diferencial é a dermatite

seborreica. No entanto, apresenta-se com diarreia e infecções de repetição.

Nos adultos, o grande diferencial é com a psoríase, tendo, às vezes, quadros tão semelhantes que são chamados de seboríase. A dermatite de contato do couro cabeludo também entra no diferencial.

8.4.5 Tratamento

Raramente é necessária terapia sistêmica. Somente nos casos de eritrodermia há necessidade de uso, sendo a prednisona a primeira escolha. Cetoconazol por via oral também pode ser usado em alguns casos.

A maior parte dos pacientes obtém boa resposta ao usar loções e xampus com princípios ativos, como corticoides de baixa potência, a hidrocortisona e/ou antifúngicos como o cetoconazol e a ciclopirox olamina. Os imunomoduladores tópicos (tacrolimo e pimecrolimo) são boas opções para evitar os efeitos colaterais dos corticoides.

8.5 ECZEMA NUMULAR

Sinonímia: dermatite discoide. Como o próprio nome diz, consiste em lesões inflamatórias com formas numulares (“de moedas”), de caráter crônico e restritas à pele, frequentemente acompanhadas de xerose cutânea (pele ressecada).

8.5.1 Epidemiologia

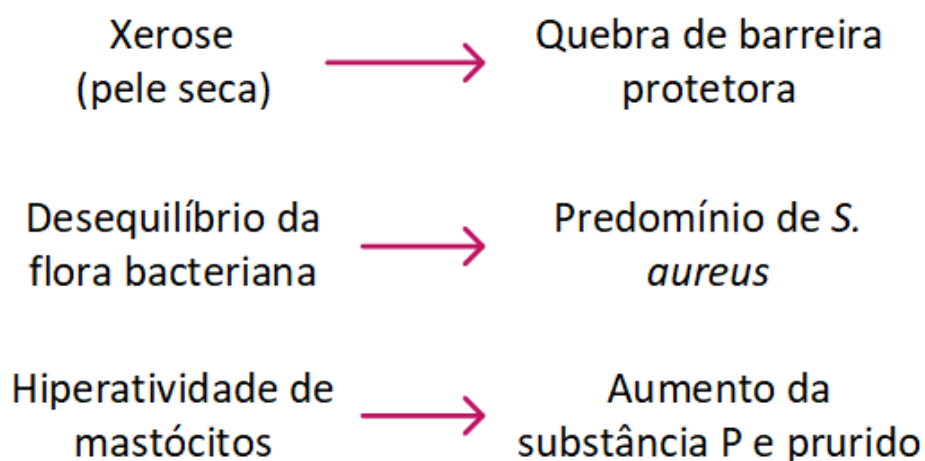
Baixa frequência na população geral, com alguns estudos mostrando prevalência de 0,2%. Há maior incidência nos pacientes atópicos. Não há predileção racial. Um pouco mais comum em homens, em geral, em idosos, principalmente naqueles entre a sétima e a oitava décadas. É rara em crianças (se ocorre, é atribuída à atopia).

8.5.2 Fisiopatologia

Trata-se de uma doença de causa desconhecida que tem forte associação com a xerose cutânea, havendo, assim, um mecanismo de quebra de barreira que permite a ação de bactérias (principalmente *S. aureus*) e maior incidência de dermatite de contato (tanto irritativa quanto alérgica).

A participação de mastócitos e de neuropeptídios (substância P) também é constatada, explicando, com isso, o intenso prurido na lesão.

Figura 8.10 - Fisiopatologia de eczema numular



Fonte: elaborado pelos autores.

8.5.3 Quadro clínico

O eczema numular apresenta-se com placas eritematoescamocrostosas com exsudação e de contornos circulares bem definidos, conferindo o aspecto “em moeda” (por isso, o nome numular). As lesões apresentam-se em número variável e localizam-se principalmente nas extremidades, como mãos e pés. O prurido está presente e pode ser intenso em alguns casos. A cicatrização ocorre sem deixar marcas.

Figura 8.11 - Eczema numular: placa circular eritematocrostosa isolada no dorso do pé



8.5.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é feito pelo aspecto clínico, e não há nenhum exame que possa acrescentar maior certeza. O exame

anatomopatológico é o mesmo de todos os eczemas.

Quanto ao diagnóstico diferencial, se houver um pequeno número de lesões, poderá ser confundido com impetigo não pruriginoso ou tinha do corpo (exame micológico positivo). Lesões em grande número lembram psoríase e parapsoríase, diferenciadas pelo exame anatomopatológico, e outras causas de dermatite, como a dermatite de contato (teste de contato positivo) ou a dermatite atópica (outros estigmas, como sintomas respiratórios e aumento de IgE).

8.5.5 Tratamento

Antibióticos tópicos são sempre usados associados ao uso de corticosteroides tópicos (betametasona em creme) com boa resposta na maioria dos casos. Antibióticos sistêmicos (cefalexina) são usados em casos com infecção secundária nos quais as placas apresentam crostas melicéricas, bem como corticoides sistêmicos em casos resistentes e/ou com muitas lesões.

Entre os eczemas, o numular é o único que sempre requer tratamento com antibióticos por ser desencadeado por superinfecção pelo *S. aureus*.

8.6 ECZEMA DISIDRÓTICO

Sinonímia: disidrose e *pompholyx*. Essa é uma afecção eczematosa crônica recorrente, caracterizada pela erupção de vesículas na região palmoplantar, de etiologia multifatorial.

8.6.1 Epidemiologia

É bastante frequente, e sua correspondência pode chegar a cerca de 1% do atendimento de consultório. No que tange aos eczemas de mão, pode corresponder a até 20% dos casos. Não há predileção por sexo, e é mais comum em jovens e adultos. Tende a piorar no verão com o aumento da umidade e da temperatura.

8.6.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia é desconhecida e, provavelmente, com múltiplos fatores envolvidos. Apesar do nome disidrose, não há alteração nas glândulas sudoríparas da região palmoplantar. A associação com atopia é bem frequente entre pacientes e familiares. A dermatite de contato alérgica também pode se manifestar com quadro disidrótico, sendo os metais como níquel e cobalto os mais implicados.

Reações a antígenos microbianos, como os de fungos e bactérias, também poderiam levar a erupções disidrosiformes, como ocorre nas micídes (reação imune a antígenos fúngicos de superfície). Fatores emocionais que implicam liberação de substâncias neuromoduladoras são muito citados como fatores de piora dos pacientes.

Exemplos de alérgenos na disidrose: metais; cosméticos; medicações; níquel; bálsamo-do-peru; neomicina.

8.6.3 Quadro clínico

A disidrose é caracterizada pela erupção de pequenas vesículas nas laterais dos dedos das mãos e, às vezes, dos pés, que podem confluir e se disseminar para toda a região

palmoplantar. O prurido pode ser intenso. Com a resolução das bolhas, surge a descamação. Infecções secundárias levam a piora do eritema e surgimento de pústulas.

A presença de vesículas nas laterais dos dedos é típica da disidrose.

Figura 8.12 - Vesículas na região palmar, caracterizando a disidrose na forma mais exuberante (*pompholyx*)



8.6.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é feito clinicamente, e os exames são direcionados para o encontro das possíveis causas associadas. Na busca da atopia, pode ser detectado aumento de IgE. O teste de contato deve ser realizado para detectar-se dermatite de contato com manifestação disidrosiforme. A

intradermorreação com a tricofitina é um teste que mede a resposta celular contra fungos, considerando que a disidrose possa ser um tipo de micíde em alguns casos; nesses pacientes, o exame micológico direto também pode ser útil. O exame anatomopatológico pode ajudar em alguns casos pustulosos, que costumam ser confundidos com psoríase palmoplantar.

O diagnóstico diferencial pode ser realizado com algumas formas de tinha vesiculosa; as micídes também podem ser consideradas entidades distintas em vez de causa da disidrose. O penfigoide bolhoso localizado deve ser suspeitado em casos resistentes e é diagnosticado pelo exame anatomopatológico.

8.6.5 Tratamento

Não é possível levar os pacientes à cura, e os quadros costumam ser recorrentes, com frequências variáveis para cada indivíduo. Muitos desses surtos acabam tendo resolução espontânea, e os pacientes não chegam a procurar a ajuda do dermatologista. Nos casos pruriginosos e naqueles em que o processo inflamatório é intenso, deve ser feita a intervenção.

Os corticoides sistêmicos (prednisona) são os mais eficazes para o controle da crise, mas devem ser substituídos por outros imunossupressores, como a azatioprina e o metotrexato, se for necessário tratamento em longo prazo. Para os casos leves a moderados, os corticoides tópicos podem levar à resolução.

Os anti-histamínicos (loratadina 10 mg) são utilizados para a melhora do prurido. Loções secativas, como a solução de Bürow, podem ser associadas em caso de exsudação intensa.

Alguns casos resistentes podem ser controlados com fototerapia (PUVA e UVB *narrow band*). Outros necessitam de antibioticoterapia se ocorrer infecção secundária, tanto por bactérias quanto por fungos.

8.7 FOTOECZEMAS

São quadros eczematosos que podem ter origem alérgica ou tóxica, à semelhança da dermatite de contato, e que geralmente são associados à presença de agente químico endotante (ingerido ou inalado) ou contactante (externo). As lesões elementares são típicas de eczema, e a grande diferença está na distribuição das lesões que ocupam as áreas da pele expostas ao sol.

8.7.1 Epidemiologia

Tais tipos de fotorreações podem acometer igualmente ambos os sexos, em qualquer idade, porém são mais comuns em idosos, pois são eles os maiores usuários de medicações, o que aumenta a chance de reações adversas às drogas.

Do ponto de vista de incidência, os casos de fototoxicidade (sem participação do sistema imunológico) são mais frequentes do que os de fotoalergia, já que estes ocorrem em uma porcentagem pequena da população que é geneticamente suscetível. Não há predileção racial.

8.7.2 Fisiopatologia

Assim como no eczema de contato, podem surgir 2 quadros distintos:

1. Fotoalergia: há uma substância química cuja molécula sofre modificação após a exposição aos raios ultravioleta, gerando um antígeno (hapteno) que será processado pelo sistema imunológico, promovendo, assim, a sensibilização do indivíduo; somente em uma segunda exposição, as lesões eczematosas surgem nas áreas expostas e, até mesmo a distância, em áreas cobertas (pelo próprio mecanismo de sensibilização). Esse mecanismo fisiopatológico se dá em uma minoria de pacientes com predisposição genética para alergias;

2. Fototoxicidade: ocorre modificação química da molécula, e, a partir de então, o dano já é direto, com formação de radicais livres oxidativos, sem participação do sistema imunológico. Com isso, não há disseminação das lesões por via hematogênica e, clinicamente, os pacientes restringem-se a ter lesões nas áreas fotoexpostas. Essa reação química não exige suscetibilidade prévia, podendo ocorrer com qualquer paciente, o que explica sua maior incidência diante da forma fotoalérgica. Entre as substâncias químicas envolvidas na fototoxicidade, estão as associadas às plantas, como o clássico exemplo da queimadura por limão, que é denominada de fitofotodermatose, e os agentes são, na maioria, psoralênicos.

Em ambos os casos, o espectro de luz responsável pela modificação das moléculas está na faixa dos raios UVA (ultravioleta A), o que implica que no tratamento a cobertura com filtros solares deva ser preferencialmente nessa faixa, e não na UVB, como de costume.

O alvo do dano celular é o DNA e/ou membranas (tanto plasmática quanto das organelas).

8.7.3 Quadro clínico

Os aspectos clínicos podem ser assim descritos:

1. Fotoalergia: os pacientes apresentam-se com quadros agudos e subagudos de eczemas (placas eritematosas com edema, vesícula, crostas e descamação); casos subdiagnosticados podem manifestar-se com liquenificação e prurido intenso, semelhantemente ao eczema crônico. As lesões são mal delimitadas e não se restringem às áreas fotoexpostas. Na história, encontram-se usos crônicos de fotossensibilizantes – filtros solares (paradoxalmente os mais comuns), neomicina, prometazina tópica e sistêmica, benzocaína (conservante), essências cítricas em perfumes, entre outros;

2. Fototoxicidade: a grande diferença está na delimitação das lesões, que respeitam os limites das áreas expostas ao sol, fazendo um desenho característico de placas eritematosas e edemaciadas no “V” do decote cervical, na face e nos antebraços; os casos mais exuberantes manifestam-se com bolhas; raramente surgem lesões subagudas e crônicas. Pela anamnese, descobrem-se os agentes implicados: exposição a áreas florestais e jardins (plantas tóxicas, como a aroeira), “fórmulas caseiras” para bronzeamento (limão e figo), iatrogenia com uso de coaltar e outros psoralênicos usados inadvertidamente para tratamento de psoríase e vitiligo, além de medicações sistêmicas (causa mais comum), como amiodarona, doxiciclina, anti-inflamatórios, sulfonamidas, hidroclorotiazida, carbamazepina e outros anticonvulsivantes.

Figura 8.13 - Paciente com fotodermatite com eritema e descamação acometendo a face, “V” de decote e braços (áreas expostas)



Quadro 8.5 - Características para os grupos de fototoxicidade e fotoalergia

Características	Fototoxicidade	Fotoalergia
Exposição prévia	Não	Sim
Envolvimento imune	Não	Sim
Espectro luz	UVA	Amplo (UVA, UVB, visível)
Lesões	Queimadura-símile	Dermatite-símile
Disseminação	Não	Sim
Sintomas	Ardor	Prurido

8.7.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico em essência, e a ajuda de exames é quase sempre evitada, desde que haja anamnese completa. Casos duvidosos podem ser elucidados com o fototeste de contato, que alia o teste de contato comum com a exposição provocada da luz UVA. Os achados histopatológicos são os mesmos já descritos na parte dos eczemas, variando entre as manifestações agudas, subagudas e crônicas.

8.7.5 Tratamento

No caso da fotoalergia, a principal atitude que promove a cura é determinar o agente causador e afastá-lo; a forma mais simples de fazê-lo é pela história clínica, e, eventualmente, isso só é possível após o fototeste de contato; muitas vezes, é necessário trocar as medicações habituais, o que normalmente é solicitado ao médico que o acompanha. Após o afastamento do agente causal, a terapia é rápida e eficaz, sendo os corticoides sistêmicos, como prednisona 1 mg/kg,

usados frequentemente por breve período, com desmame em 10 a 14 dias. Deve-se priorizar o uso de filtros solares físicos, principalmente os que contêm dióxido de titânio.

Na fototoxicidade, a atenção ao agente implicado é meramente coadjuvante, visto que muitas vezes ele é óbvio e os pacientes já estão precavidos contra uma próxima reexposição (dá-se apenas ênfase nesses cuidados). Para acelerar a resolução do quadro, podem-se usar corticoides tópicos, mas eles nem sempre são necessários, pois a maioria dos casos terá resolução espontânea; a fotoproteção visa minimizar as discromias residuais (“manchas do limão”).

Quais **eczemas** têm um **componente** alérgico na **etiopatogenia**?

Os eczemas de contato alérgico obrigatoriamente envolvem a sensibilização do sistema imunológico, sendo, portanto, restritos às pessoas que desenvolveram hipersensibilidade/alergia. Além desse, a dermatite atópica, disidrose e fotoalergia também envolvem mecanismos alérgicos na sua etiopatogenia. A reação de hipersensibilidade em questão no eczema de contato é a tardia do tipo IV de Gell-Coombs, já na atópica, é mediada por IgE.

DOENÇAS ERITEMATO- DESCAMATIVAS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

9

Quais **doenças dermatológicas** podem **evoluir** para a **eritrodermia**?

9.1 PSORÍASE

9.1.1 Introdução

Doença de caráter crônico e recidivante, com lesões cutâneas desfigurantes, muito prevalente em todo o mundo. Na maioria das vezes, as lesões são benignas, mas trazem importantes alterações psicológicas. Pode variar muito nos tipos apresentados, desde a psoríase em placas até formas eruptivas severas, como a psoríase pustulosa e a eritrodermia. Apesar de a maioria dos pacientes não apresentar altas taxas de morbidade e mortalidade, a psoríase tem importantes repercussões sociais.

Há estudos com questionários de qualidade de vida que mostram pontuação alta em direção à piora, inclusive maior que doenças “mais graves”, como hipertensão arterial, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca.

Apesar de quase sempre ficar restrita à pele, alguns casos podem evoluir para artrite psoriática, sendo esta a mais conhecida manifestação sistêmica da doença, que pode levar à destruição articular. No entanto, hoje se sabe que a psoríase está associada a um estado inflamatório crônico e síndrome plurimetabólica, o que promove maior comorbidade cardiovascular. Além disso, ansiedade, depressão, tabagismo e etilismo são mais frequentes nos pacientes com psoríase.

9.1.2 Epidemiologia

A idade média de acometimento da psoríase é de 30 anos.

É consensual que a psoríase é uma doença bastante frequente, mas a incidência depende da região onde o estudo epidemiológico foi realizado, chegando a 0,6% em países nórdicos e a 4% nos Estados Unidos. Não há grandes estudos populacionais no Brasil, mas certamente os números estão na média descrita (em torno de 1 a 2%). Não há predileção racial, e as mulheres são tão afetadas quanto os homens. A doença pode surgir em qualquer idade, com casos descritos já nos primeiros meses de vida, até na sétima e na oitava décadas.

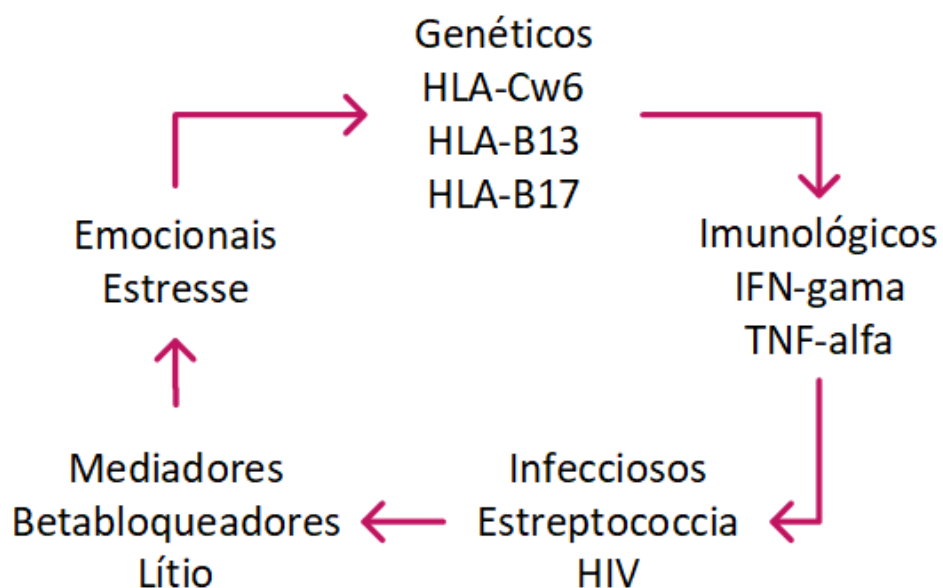
No entanto, é rara nesses extremos, e a idade média de acometimento é de 30 anos (80% estão entre 20 e 45 anos).

9.1.3 Fisiopatologia

O surgimento da psoríase sustenta-se em um tripé que inclui base genética, influência ambiental e fatores imunológicos e leva à combinação de processo inflamatório dermoepidérmico com um estado de hiperproliferação na epiderme.

Tem herança poligênica com risco aumentado em 10 vezes para familiares de primeiro grau; é muito bem estabelecida a participação dos antígenos HLA (antígeno leucocitário humano), diretamente relacionados ao sistema genético MHC, sendo os seguintes os principais relatados em estudos: HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-B17, HLA-DR6 e HLA-B27 (o mesmo antígeno da síndrome de Reiter). Outros genes não relacionados ao HLA, convencionalmente denominados PSORs, também já foram descritos, localizados nos cromossomos 6p, 17q, 4q e 1q.

Figura 9.1 - Fisiopatologia da psoríase: múltiplos fatores em interação



Fonte: elaborado pelos autores.

No que tange à participação do sistema imunológico, é importantíssima a ação das interleucinas que sustentam o processo inflamatório; entre elas, sem dúvida, a gamainterferona e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) são os mais importantes, uma vez que são responsáveis pelo recrutamento de células inflamatórias com produção de interleucinas mediadoras como IL-12, IL-17 e IL-23. O TNF-alfa também é responsável pelo estado de inflamação crônica e persistente que acaba gerando a síndrome plurimetabólica, em que os pacientes apresentam dislipidemia, hipertensão, obesidade e resistência periférica a insulina, explicando, assim, a maior morbidade cardiovascular que acompanha a psoríase. As interleucinas também acabam tendo um estímulo sobre os queratinócitos da epiderme, gerando aumento do *turnover* celular e acelerando o ciclo dessas células, que passa de 28 para 4 dias; isso caracteriza o estado hiperproliferativo mencionado. Dos fatores ambientais, o mais conhecido é a presença do estresse emocional, muitas vezes relatado pelos

próprios pacientes. É bastante conhecida a associação entre a psoríase e algumas infecções, como as estreptocócicas e pelo HIV, sendo tais agentes gatilhos para o desencadeamento do quadro cutâneo. Ansiedade, depressão, tabagismo e etilismo também estão associados, mas não se sabe se são vieses epidemiológicos, pois os pacientes com psoríase acabam dependentes devido ao comprometimento psicológico causado pela doença. Fatores físicos exercem papel por vezes benéfico, como acontece com a melhora das lesões após a exposição solar. O uso de certos medicamentos desencadeia ou agrava a psoríase, e entre eles estão os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os anti-inflamatórios não hormonais, o lítio e a cimetidina. Podemos agrupar esses medicamentos na regra mnemônica BALACo (Betabloqueador e inibidores da enzima conversora de angiotensina; Antimalárico; Lítio; Anti-inflamatórios não esteroides; Corticoide). Os demais fatores desencadeantes, por sua vez, agrupam-se na sigla TIMMS (Trauma – Koebner; Infecções – estreptocócica, estafilocócica e HIV; Medicamentos; distúrbios Metabólicos – hipocalcemia; Social – estresse, tabagismo e alcoolismo).

Fatores hormonais (gravidez) e distúrbios hidroeletrolíticos (hipocalcemia) também já foram relatados como agravantes. Tem-se chamado a atenção ao estado inflamatório criado pela psoríase, que contribui para a piora da aterosclerose, sendo, portanto, um fator de risco para eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos.

9.1.4 Quadro clínico

A psoríase é marcada pela pluralidade das manifestações clínicas, sendo as principais formas as relacionadas a seguir.

9.1.4.1 Psoríase em placas

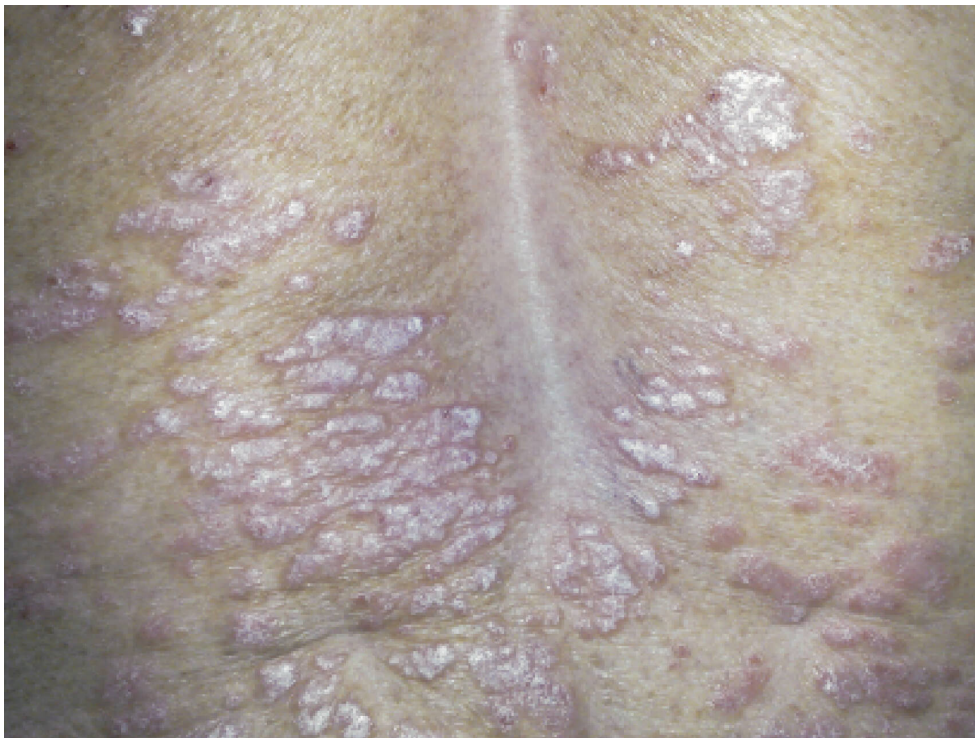
Sinonímia: psoríase vulgar. Trata-se da apresentação mais comum (75-90%), caracterizada por placas eritematodescamativas bem definidas e cujas escamas branco-prateadas são muito bem aderidas. Pode acometer qualquer região do corpo (rara na face, exceto nas crianças), mas tem predileção por alguns pontos, como joelhos e cotovelos (faces extensoras dos membros), dorso sacral, couro cabeludo e região palmoplantar. Pode acometer as regiões genital e perianal. As lesões ungueais são frequentes (50 a 80% dos casos), surgindo alterações quase patognomônicas, como as “manchas de óleo” (amarelamento da lâmina ungueal, como se estivesse suja por óleo), onicólise e depressões cupuliformes (ou pitting ungueal), às vezes levando a grandes distrofias, que fazem diferencial com as onicomicoses e com o líquen plano.

Ao remover as escamas das placas, processo denominado curetagem metódica de Brocq, surgem 2 sinais de propedêutica dermatológica: o sinal “da vela”, quando a escama retirada com a raspagem da placa assume aspecto de lasca de vela; e o sinal “do orvalho sangrante” ou sinal de Auspitz, quando, ao retirar a escama, surgem pontos de sangramento sobre a placa devido à lesão de vasos da derme. O prurido é variável, mas, na grande maioria, é leve, e em uma minoria, feroz. Apenas 20% dos pacientes relatam nenhum prurido.

A evolução do quadro é crônica e recidivante, havendo um ciclo repetitivo de desaparecimento e surgimento de lesões.

O fenômeno de Koebner pode estar presente em alguns casos e é descrito como o início de lesões sobre áreas de trauma, como ferida cirúrgica ou escoriação acidental (também aparece no vitiligo e no líquen plano).

Figura 9.2 - Psoríase em placas: lesões eritematosas com escamas branco-prateadas aderidas localizadas na região lombar

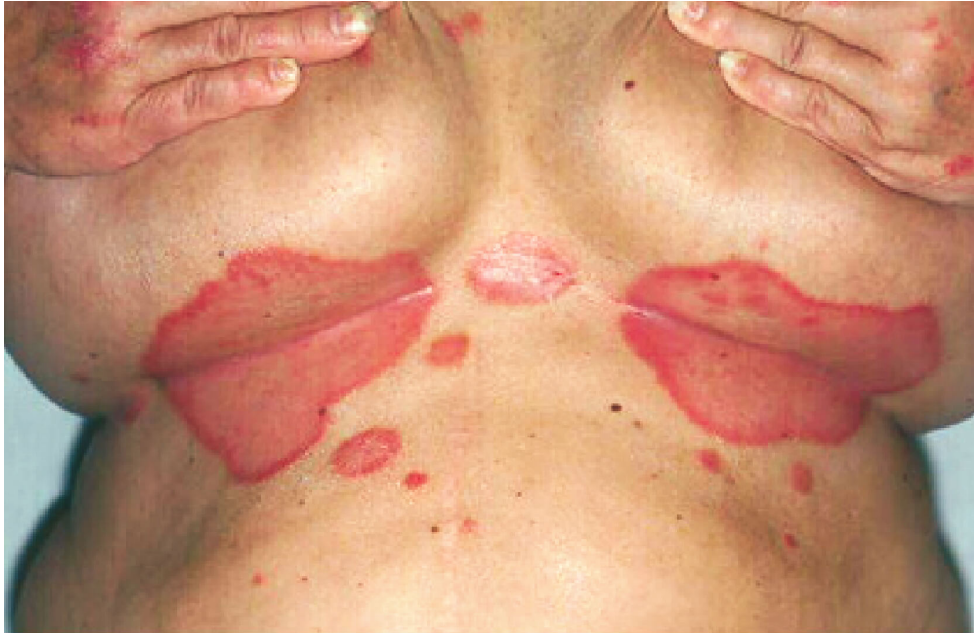


9.1.4.2 Psoríase invertida

Nesses casos (aproximadamente 5%), as placas são exclusivas de áreas de dobras, como axilas, inframamárias e inguinais, e pela oclusão assumem aspecto de maceração, simulando os quadros de intertrigo (popularmente chamada

de assadura). É mais comum em pacientes HIV positivo e melanodérmicos.

Figura 9.3 - Psoríase invertida: placas eritematoescamosas e maceradas em dobras



9.1.4.3 Psoríase *gutata*

Erupção súbita, comum em jovens e adolescentes, com surgimento de pápulas e pequenas placas eritematodescamativas por todo o corpo, cujo desencadeamento tem grande relação com as infecções por *Streptococcus*. Esses quadros chegam a melhorar com o uso de antibióticos sistêmicos com cobertura para Gram positivos, como cefalexina, eritromicina e tetraciclinas. Uma parcela desses pacientes pode, posteriormente, evoluir para a forma clássica da psoríase em placas.

Figura 9.4 - Psoríase *gutata*: pápulas menores do que 1 cm isoladas ou agrupadas



9.1.4.4 Psoríase pustulosa

Sinonímia: psoríase de von Zumbusch. Outra forma eruptiva, com o surgimento de pústulas (estéreis) disseminadas e com manifestações inflamatórias sistêmicas (febre, adinamia e inapetência). São casos mais graves que evoluem com complicações (insuficiência cardíaca de alto débito, distúrbio eletrolítico etc.). Pode ter algumas apresentações mais localizadas, como a pustulose palmoplantar e uma forma pustulosa periungueal (acrodermatite contínua de Hallopeau) e outra específica na gravidez – impetigo herpetiforme.

Figura 9.5 - Psoríase pustulosa: pústulas agrupadas e descamação na região plantar e no dorso



9.1.4.5 Psoríase eritrodérmica

Qualquer uma das formas descritas pode evoluir para a mais grave, caracterizada por eritema universal (85 a 100% da superfície) associado a descamação fina e comprometimento sistêmico pela síndrome da resposta inflamatória sistêmica; tais pacientes evoluem com perdas proteicas, distúrbios hidroeletrolíticos ou infecções, e são frequentemente hospitalizados para compensação do quadro. Muitas vezes, essa eritrodermia é desencadeada por tratamentos errôneos e intempestivos, principalmente com os corticoides sistêmicos, após a parada súbita seguida de efeito rebote.

Figura 9.6 - Psoríase eritrodérmica: eritema e descamação universais



9.1.4.6 Psoríase artropática

Pode acometer de 6 a 40% dos pacientes e, em 75% dos casos, surge após o aparecimento das lesões cutâneas, algumas

vezes cerca de 10 anos depois; pode preceder o quadro cutâneo em 10% dos casos (sendo uma das artrites soronegativas) e ser simultânea em 15% deles. A uveíte pode acompanhar o quadro. As principais formas articulares são:

- 1. Oligoartrite assimétrica:** a mais habitual, com poucas articulações acometidas;
- 2. Interfalangiana distal:** manifesta-se com os dedos “em salsicha” (dactilite), sendo a forma mais típica, porém a menos frequente;
- 3. Artrite mutilante/deformante:** forma mais grave, com sequelas articulares (*pencil-in-cup* – achado radiológico);
- 4. Poliartrite simétrica:** simula a artrite reumatoide, porém com fator reumatoide negativo;
- 5. Espondiloartrite:** acometimento da coluna vertebral semelhante ao da espondilite anquilosante.

Quadro 9.1 - Diferentes formas clínicas

Formas clínicas	Localizações	Lesões elementares	Associações
Em placas	Qualquer área	Placas delimitadas	Nada
Invertida	Dobras	Placas maceradas em dobras	Infecções fúngicas
<i>Gutata</i>	Disseminada	Pápulas	Estreptocócicas
Pustulosa	Palmoplantar ou disseminada	Pústulas agrupadas	Gravidez
Eritrodérmica	Disseminada	Eritema e descamação	Uso de corticoides sistêmicos

9.1.5 Métodos diagnósticos

A maioria das formas não apresenta alterações laboratoriais, e, somente nos casos com sintomas sistêmicos, pode haver alterações no hemograma e nos exames da fase aguda (velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa etc.). Nos casos de psoríase gutata, podem-se encontrar indícios de infecção estreptocócica por meio do ASLO (anticorpo antiestreptolisina O). Formas disseminadas, como a eritrodérmica e a pustulosa de von Zumbusch, estão associadas a distúrbios hidroeletrólíticos (principalmente hipocalcemia) e hipoproteinemia.

Na maioria dos pacientes, nem mesmo a biópsia com exame anatomopatológico é necessária, pois a apresentação é muito característica; em casos duvidosos, é por meio dela que se chega ao diagnóstico.

O diagnóstico diferencial vai depender da forma clínica em questão:

- 1. Psoríase em placas:** dermatite seborreica, líquen plano, lúpus, farmacodermias, tinhas e micose fungoide;
- 2. Psoríase gutata:** pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea de Gilbert, sífilis secundária, farmacodermias e parapsoríase;
- 3. Psoríase pustulosa:** pustulose subcórnea, pustulose exantemática por farmacodermia, herpes disseminado, disidrose.

Quadro 9.2 - Exames laboratoriais na psoríase

Alterações laboratoriais possíveis	Formas clínicas
Aumento de VHS e proteína C reativa	Todos os quadros extensos e articulares
Aumento do ASLO	Psoríase <i>gutata</i>
Hipocalcemia	Psoríase pustulosa generalizada

9.1.6 Tratamento

Não há cura, e os quadros costumam ser recorrentes, com frequências variáveis para cada paciente. Logo, o tratamento da psoríase é considerado por muitos dermatologistas uma “arte”, pois é necessária uma boa experiência para o cuidado dos pacientes, com rodízio das medicações. Antes de indicar o tratamento é importante estimar a gravidade da psoríase utilizando o PASI (Psoriasis Area and Severity Index) que leva em conta o número e a gravidade das lesões em diferentes partes do corpo. Os com escore PASI maior que 10 merecem tratamentos mais potentes.

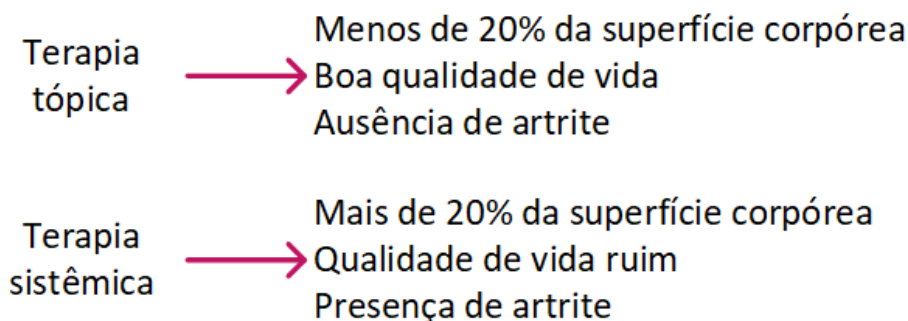
A primeira condição é nunca usar corticoides sistêmicos, pelo risco de piora após a suspensão (efeito rebote).

Formas mais leves e localizadas podem ser controladas topicamente; nesses casos, sempre deve ser feita a associação de drogas antiproliferativas (como derivados do coaltar e o calcipotrieno) a corticoides de média e alta potências (betametasona e clobetasol); são sempre úteis os ceratolíticos, como ureia (5 a 20%) e ácido salicílico (3 a 6%) nos cremes hidratantes. Nas formas mais graves e extensas, deve-se lançar mão das medicações sistêmicas, como os imunossupressores (metotrexato e ciclosporina) e os

retinoides (acitretina); nesses casos, pode-se iniciar o tratamento em regime hospitalar e depois dar continuidade ambulatorialmente, evitando, assim, complicações graves pelos efeitos colaterais das medicações (principalmente hepatotoxicidade e nefrotoxicidade).

A fototerapia, associada ou não aos psoralênicos (PUVA), também é uma modalidade eficaz e segura, sendo possível até mesmo a utilização com outras medicações tópicas e sistêmicas (por exemplo, Re-PUVA = retinoides + PUVA). Recentemente, houve grande avanço no controle da psoríase com o uso de imunobiológicos – anticorpos de origem recombinada ou humana com ação anti-interleucinas, como os anti-TNF-alfa (por exemplo, infliximabe, adalimumabe e etanercepte) e anti-interleucinas 12 e 23 (ustequinumabe). Também se deve considerar a presença ou não da artrite psoriásica, pois nesse caso as melhores opções seriam os imunobiológicos citados e o metotrexato.

Figura 9.7 - Decisão terapêutica na psoríase



Fonte: elaborado pelos autores.

9.2 PITIRÍASE RÓSEA DE GILBERT

9.2.1 Introdução

Doença caracterizada por erupção súbita de lesões eritematoescamosas disseminadas com distribuição característica e evolução benigna, de resolução espontânea, sem a necessidade de intervenção com tratamentos.

9.2.2 Epidemiologia

Por ter provável associação à etiologia viral, apesar de o agente ainda não ser conhecido, pode assumir caráter de epidemia, havendo aumento de incidência nos meses mais frios em países de clima temperado (em países tropicais, sua incidência é maior na primavera e no outono).

Sua frequência é relativamente alta, com taxas de incidência por volta de 1 a 2% da população em geral. É um pouco mais frequente entre as mulheres do que entre os homens (2:1) e não há predominância racial, embora possa assumir características clínicas atípicas em negros, dificultando o diagnóstico. A faixa etária mais acometida é de adultos jovens, com pico entre 10 e 35 anos. Mesmo sendo benigna na maioria dos casos, pode vir associada a complicações nas gestantes, acarretando maior incidência de abortos e partos prematuros, com repercussões leves nos recém-nascidos (hipotonia, hiporreatividade etc.).

9.2.3 Fisiopatologia

Desconfia-se de associação a agente infeccioso. Os mais cotados são os vírus da família herpes, com trabalhos mostrando a presença de DNA dos HHV-7, vírus muito comum na população, sendo então uma associação ainda

controversa. O que suporta a relação com o agente viral são o caráter exantemático da erupção, concomitante a aumento de IgM sérica, e a imunidade permanente adquirida após o primeiro surto. No entanto, a etiologia da pitiríase rósea ainda é desconhecida.

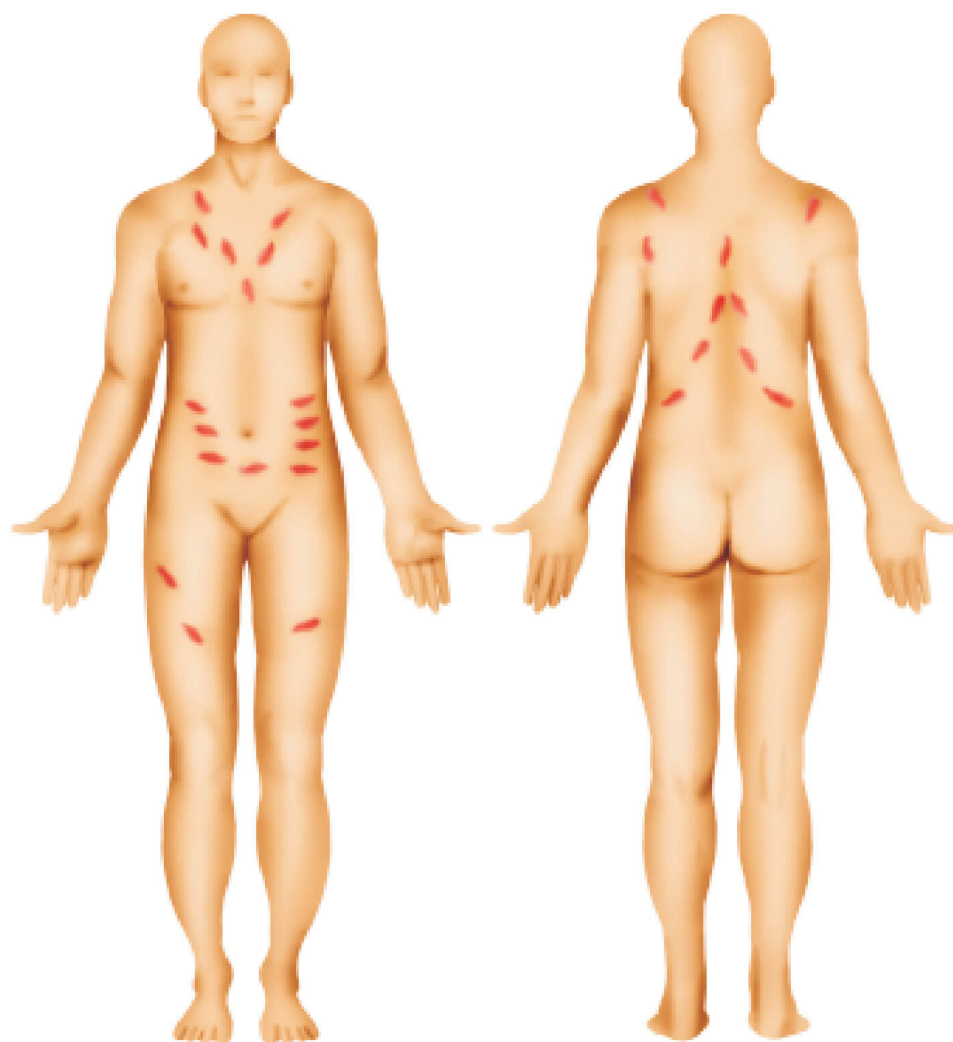
9.2.4 Quadro clínico

A pitiríase rósea se manifesta classicamente em cerca de 80% dos casos, com surgimento de lesão única, em placa cor de salmão e colarete descamativo, chamada placa mãe.

Manifesta-se classicamente em cerca de 80% dos casos, com o surgimento primeiramente de lesão única, em placa cor de salmão e colarete descamativo, chamada placa mãe (ou medalhão mãe); esta pode instalar-se em qualquer parte do corpo e, muitas vezes, é mal diagnosticada como tinea ou quadro de eczema. Cerca de semanas depois (pode ser de dias a meses), surgem pequenas pápulas eritematodescamativas, em erupção súbita com rápida progressão; distribuem-se respeitando as linhas de força da pele, o que lhe confere o aspecto “de árvore de natal”, predominante no tronco e nas extremidades proximais, poupando a face e as regiões palmoplantares (Figura 9.8). O prurido pode estar presente em 2 terços dos casos, quase sempre de leve a moderado. Não há sintomas sistêmicos associados. Em 20% dos casos, a apresentação é dita atípica com a forma invertida (acomete face, couro cabeludo e extremidades distais), a forma com fotossensibilidade e a forma unilateral que respeita a linha

média; esses quadros atípicos são mais comuns em afrodescendentes.

Figura 9.8 - Distribuição das lesões seguindo as linhas de força da pele



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Figura 9.9 - Pitíriase rósea: erupção súbita com pápulas eritematodescamativas isoladas e disseminadas pelo tronco



9.2.5 Métodos diagnósticos

Como ainda não se conhece o agente viral, não há um exame sorológico específico que prove a etiologia. Por outro lado, pode-se demonstrar, em alguns casos, aumento de IgM na eletroforese de proteínas, o que é uma resposta inespecífica contra agentes infecciosos. Outros exames inespecíficos podem estar ligeiramente alterados, como hemograma e velocidade de hemossedimentação.

Se houver a manifestação clássica com a placa-mãe e a distribuição troncular “em árvore de natal”, o diagnóstico será fácil; já em casos atípicos, somente se chega à conclusão após exame anatomopatológico.

O diagnóstico diferencial depende da fase da doença:

1. Placa-mãe: é frequentemente confundida com a tinha do corpo e os eritemas figurados (como o eritema anular

centrífugo); pode lembrar as placas de eczema numular, mas é menos exsudativa;

2. Fase eruptiva: o principal diferencial é com a sífilis secundária, principalmente se há acometimento palmoplantar, sendo, então, importante solicitar a sorologia específica (VDRL e FTA-ABS); outras lesões eritematoescamosas também entram em questão, como psoríase gutata, parapsoríase, pitiríase rubra e pitiríase liquenoide crônica, e pode ser necessária a biópsia para a conclusão final. Há quadros idênticos provocados por reações medicamentosas, chegando-se ao diagnóstico pela história clínica.

9.2.6 Tratamento

Por ser uma doença com resolução espontânea, o importante é assegurar isso ao paciente, para que ele se sinta confortado. O tempo aproximado de melhora é de 4 a 5 semanas, e podem restar algumas cicatrizes hipo ou hipercrômicas transitórias. Em casos pruriginosos, pode-se ter alívio com anti-histamínicos e corticoides tópicos nas lesões; devem-se evitar corticoides sistêmicos, que levam a exacerbação e prolongamento do quadro. Muitos pacientes se beneficiam com a exposição aos raios ultravioleta, mesmo na forma natural da luz solar. Há alguns trabalhos mostrando resolução mais rápida com uso de antivirais como o aciclovir sistêmico. Após o primeiro surto, é muito rara uma segunda erupção (menos de 1% dos casos), provavelmente pela imunidade adquirida com o primeiro quadro.

9.3 PITIRÍASE RUBRA PILAR

9.3.1 Introdução

Afecção infrequente, de caráter crônico, com lesões eritematodescamativas de disposição folicular, podendo estar associada à eritrodermia e queratodermia palmoplantar, com algumas variantes clínicas em adultos e crianças.

9.3.2 Epidemiologia

Doença rara com baixa incidência, que atinge aproximadamente 0,2% da população geral. Há 2 faixas etárias de acometimento, com um pico em crianças e outro em adultos, cada qual com suas particularidades clínicas; no primeiro caso, normalmente, há história familiar positiva. Não há predileção por sexo ou raça.

9.3.3 Fisiopatologia

Há trabalhos que mostram associação da pitiríase rubra pilar com infecções estreptocócicas e infecção pelo HIV.

Alguns autores interpretam a pitiríase rubra pilar como uma manifestação dermatológica por reação anormal do sistema imunológico a um quadro infeccioso, pois há trabalhos em adultos que mostram associação com infecções estreptocócicas e, principalmente, à infecção pelo HIV; também já foi descrita como manifestação paraneoplásica, sendo então uma resposta imune contra antígenos carcinogênicos. Há quadros familiares com base genética bem determinada (herança autossômica dominante). Apesar de todos esses relatos, a etiologia ainda é desconhecida.

9.3.4 Quadro clínico

Uma característica importante no quadro clínico é a presença de áreas de pele sã, formando ilhas no tegumento.

Há 6 subtipos clínicos com características em comum, que seriam as placas formadas pela confluência de pápulas foliculares e que assumem cor vermelho-alaranjada (cor salmão); outra característica importante é a presença de áreas de pele sã, formando ilhas no tegumento. A maioria dos pacientes também apresenta a queratodermia palmoplantar, que consiste no espessamento e em fissuras da pele nessas regiões. Vale ressaltar que a presença de pápulas foliculares com espículas córneas no dorso da primeira e segunda falanges é muito sugestiva de pitiríase rubra pilar. Muitos casos podem evoluir com uma temida complicação, a eritrodermia, necessitando frequentemente de internação para controle do quadro. Alterações distróficas das unhas, como *pittings* e ceratose subungueal, também podem estar presentes. O prurido é variável. Os subtipos são classificados como:

- 1. Tipo I:** clássica do adulto, é a mais comum; forma aguda e esporádica com resolução espontânea em alguns anos, em que os pacientes apresentam lesões eritematoescamosas e áreas de pele sã, quase sempre associadas a queratodermia palmoplantar e descamação de couro cabeludo;
- 2. Tipo II:** atípica do adulto; forma com alopecia, lesões mais ictiosiformes em membros inferiores e eczematosas;
- 3. Tipo III:** clássica juvenil; manifestação semelhante à do tipo I que surge nos primeiros anos de vida e pode ter resolução espontânea, e tem bom prognóstico. Pode ter gatilho infeccioso;
- 4. Tipo IV:** juvenil localizada; forma mais comum em crianças, marcada pela localização típica das lesões em joelhos e

cotovelos, raramente progredindo para a disseminação do quadro;

5. Tipo V: atípica juvenil; além das lesões foliculares, associação a lesões esclerodermiformes nas extremidades;

6. Tipo VI: variante descrita recentemente, associada ao HIV, em que os pacientes apresentam lesões foliculares combinadas com lesões pustulosas e nodulocísticas.

Figura 9.10 - Pitiríase rubra pilar com pápulas foliculares, placas e áreas de pele sã



9.3.5 Métodos diagnósticos

O exame histopatológico é bem típico, com “rolhas” córneas nos folículos pilosos. Com esse achado, fecha-se o diagnóstico. Não há exames laboratoriais específicos, mas deve-se buscar algum foco infeccioso de acordo com a anamnese clínica. A solicitação do teste para HIV também é recomendada.

O diagnóstico diferencial é feito dentro do grupo das lesões eritematodescamativas, como a psoríase (não tem distribuição folicular e apresenta descamação de cor prateada), parapsoríase, pitiríase rósea (não apresenta lesões

palmoplantares) e farmacodermias; a forma eritrodérmica é indistinguível das demais apresentações.

9.3.6 Tratamento

Apesar de a maioria das formas clínicas evoluir para a cura espontânea, isso pode levar anos, e a comorbidade causada pelas lesões palmoplantares e pela distrofia ungueal piora a qualidade de vida. A droga mais eficaz é a acitretina, um retinoide que age diminuindo o estado hiperproliferativo e requer monitorização laboratorial devido ao potencial de hepatotoxicidade.

Casos mais leves podem responder aos tratamentos tópicos com retinoides (tazaroteno e tretinoína), derivados análogos da vitamina D (calcipotriol), e com corticoides de alta potência, como o clobetasol e a betametasona; os emolientes com ação queratolítica (ureia e lactato de amônia associados ao ácido salicílico) podem auxiliar, aumentando a eficácia das medicações mencionadas anteriormente.

9.4 PARAPSORÍASES

Compreendem um grupo de doenças muito heterogêneas e provavelmente agrupadas somente pelo fato de terem lesões eritematoescamosas que se assemelham à psoríase (por isso o nome); no entanto, cada doença é independente, com distintas bases causais. Classicamente, foram descritas 3 entidades dentro desse grupo: a pitiríase liquenoide (aguda ou crônica), a parapsoríase em pequenas placas e a parapsoríase em grandes placas.

9.4.1 Pitiríase liquenoide

Este grupo, com as variantes aguda e crônica, não se enquadra sob o espectro das parapsoríases histopatologicamente, tendo sido, portanto, erroneamente classificadas. A que mais se assemelha, clinicamente, é a forma crônica, denominada parapsoríase em gotas.

9.4.2 Parapsoríase de pequenas placas

Trata-se de uma doença crônica e benigna, caracterizada por infiltração de linfócitos T na pele, mas com rara tendência de evolução para linfoma.

9.4.2.1 Epidemiologia

Devido à baixa frequência de incidência na população geral, não há grandes estudos epidemiológicos que apontem os números da parapsoríase; além disso, pode ser subestimado o número de casos ao ano, pois muitos pacientes não chegam a procurar tratamento médico, pela benignidade do quadro. Os homens são mais acometidos, e a incidência maior acontece na meia-idade (quarta e quinta décadas).

9.4.2.2 Fisiopatologia

Há infiltração de linfócitos do tipo CD4 e com multiclonalidade (clones de diferentes origens), mas a etiologia para tal processo é desconhecida.

9.4.2.3 Quadro clínico

Apresenta lesões eritematoescamosas discretas, menores que 5 cm, mais visíveis do que palpáveis, com formatos bizarros lembrando projeções digitiformes. Acomete, em especial, tronco e extremidades proximais, onde as lesões ficam

distribuídas isoladamente. Alguns casos podem apresentar prurido mínimo.

9.4.2.4 Métodos diagnósticos

Somente se conclui o diagnóstico com a biópsia e o exame anatomopatológico. Podem ser necessários exames de biologia molecular, como PCR, para comprovar a multiclonalidade do infiltrado.

9.4.2.5 Tratamento

Devido ao caráter benigno da afecção e à mínima sintomatologia, muitos pacientes são tratados apenas com hidratantes e, às vezes, com uso intermitente de corticosteroides tópicos. Muitos acabam evoluindo para a cura espontânea em alguns anos.

9.4.3 Parapsoríase de grandes placas

Doença crônica, porém mais preocupante do que a parapsoríase de pequenas placas, pois tende a evoluir para linfomas cutâneos de células T (micose fungoide).

9.4.3.1 Epidemiologia

Mesmo não havendo estudos epidemiológicos específicos, estima-se que a incidência e a prevalência sejam iguais ou levemente maiores do que as da micose fungoide, ou seja, aproximadamente 4 casos/1.000.000 de habitantes. Também

acomete mais pacientes de meia-idade, mas não há predileção racial ou sexual.

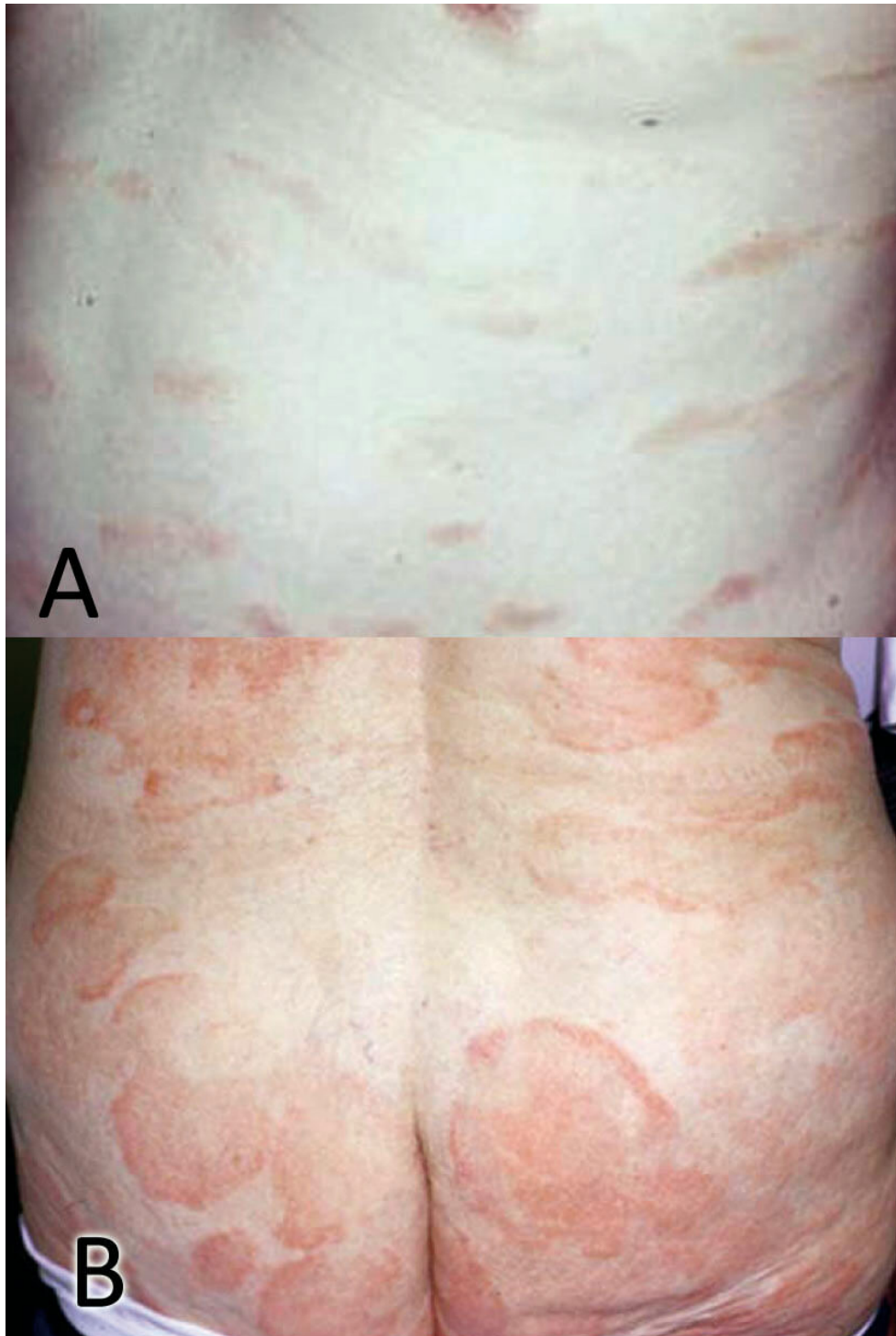
9.4.3.2 Fisiopatologia

O infiltrado de linfócitos do tipo CD4 é monoclonal, porém os linfócitos não apresentam atipia, como nos casos de linfomas de células T. A persistência do infiltrado pode ser por um estímulo antigênico, como mostrado em alguns estudos em que houve associação à infecção pelo herpes-vírus (HHV tipo 8).

9.4.3.3 Quadro clínico

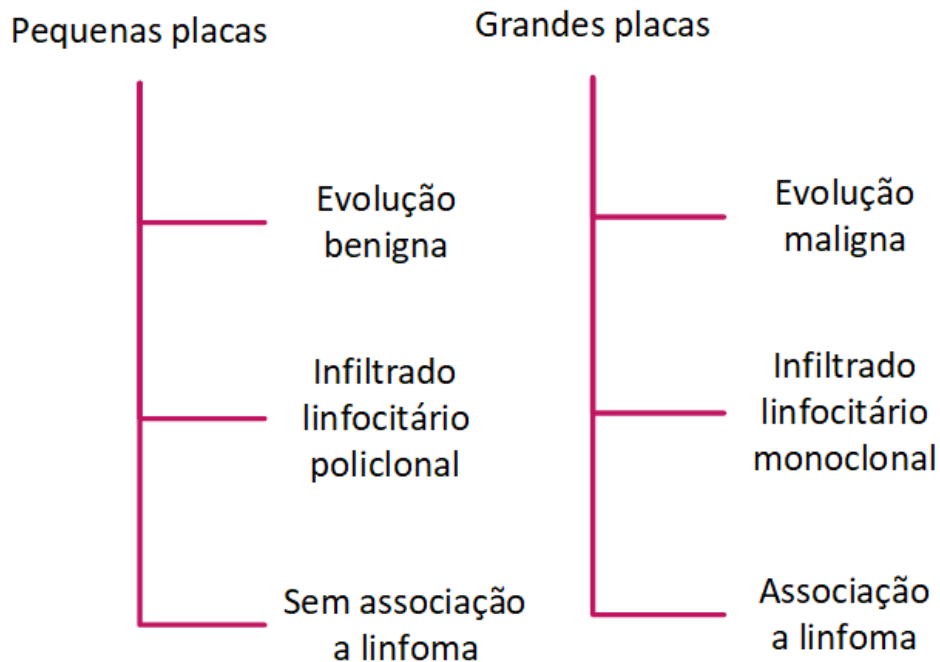
As lesões são em grandes placas, na maior parte maiores do que 6 cm, do tipo eritematoescamosas e que se distribuem também no tronco e nas extremidades proximais. Lesões que passam a ter aumento de volume ou alteração na consistência já podem ter evoluído para a micose fungoide (linfoma cutâneo de células T).

Figura 9.11 - Parapsoríases



Legenda: (A) de pequenas placas; (B) de grandes placas.

Figura 9.12 - Diferencial de parapsoríases



Fonte: elaborado pelos autores.

9.4.3.4 Métodos diagnósticos

Também só se conclui o diagnóstico com a biópsia e o exame anatomopatológico. Se houver atipia marcante, o diagnóstico provável será o linfoma. A biologia molecular auxilia na comprovação da monoclonalidade do infiltrado linfocitário.

No diagnóstico diferencial, é imprescindível diferenciar parapsoríase de grandes placas da micose fungoide, o que se consegue por meio de biópsias, pois clinicamente são bastante semelhantes.

9.4.3.5 Tratamento

Não há possibilidade de resolução espontânea, e os pacientes são seguidos semestralmente, tratados pelo alto risco de malignidade. Corticoides de alta potência, mostarda

nitrogenada (quimioterápico tópico muito usado nos Estados Unidos) e fototerapia têm eficácia comprovada. Qualquer alteração clínica que leve à suspeita de transformação para linfoma indica uma nova biópsia para exame histopatológico.

9.5 ERITRODERMIAS

9.5.1 Introdução

Sinonímia: dermatite esfoliativa generalizada. É uma erupção aguda na qual mais de 90% do corpo se apresenta com eritema e fina descamação, o que pode levar a consequências sistêmicas. Na maioria das vezes, há uma causa-base por trás do quadro eruptivo, e esta só pode ser descoberta com investigação laboratorial e/ou biópsia.

9.5.2 Epidemiologia

Não é uma entidade muito comum de ser encontrada na prática dermatológica, com incidência e prevalência variáveis entre 2 e 3 casos/100.000 habitantes. É mais comum em adultos de meia-idade e idosos e levemente mais prevalente nos homens. As taxas de mortalidade também variam entre os estudos, algo por volta de 20 a 40% dos pacientes afetados (com causas direta e indireta para o óbito).

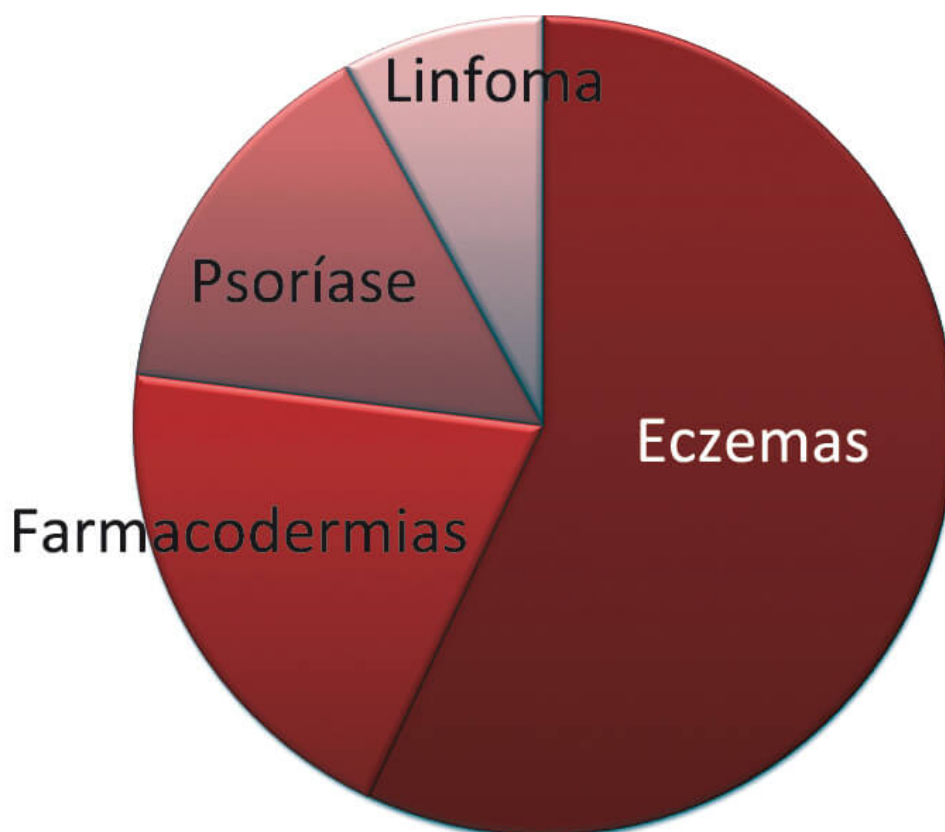
9.5.3 Fisiopatologia

Há aumento do turnover celular, com grandes perdas diárias de escamas que, na verdade, representam perda proteica que se manifesta com hipoalbuminemia e edema para o interstício. O fluxo sanguíneo cutâneo também está aumentado e pode gerar perda calórica, hipotermia e

distúrbios hidroeletrolíticos, como o aumento da perda transepidérmica de água. Os pacientes comportam-se como grandes queimados.

Nem sempre é possível chegar à causa-base, mas esse dado é importante para melhorar o tratamento e o prognóstico. Basicamente, podem-se separar as causas em 4 grandes grupos.

Figura 9.13 - Causas mais prevalentes de eritrodermia



Outras causas mais raras seriam pênfigos, dermatomiosite, líquen plano etc., mas em muitos casos não se chega ao diagnóstico, e o paciente acaba enquadrado com eritrodermia idiopática; isso ocorre em até 30% dos afetados.

Fonte: elaborado pelos autores.

9.5.3.1 Eczemas

Tanto os eczemas de contato quanto as dermatites atópica e seborreica podem cursar com o quadro esfoliativo generalizado; a última é a causa mais frequente nos idosos, quando consideradas somente as eritrodermias desencadeadas por eczemas, enquanto as 2 primeiras são comuns em crianças e jovens.

A dermatite seborreica é a principal causa de eritrodermia no idoso.

9.5.3.2 Farmacodermias

A ingestão de diversas medicações pode levar à eritrodermia, entre elas isoniazida, fenitoína, barbitúricos, sulfonamidas, ouro, penicilina e seus derivados.

9.5.3.3 Psoríase

Mesmo as formas mais leves podem cursar com a erupção disseminada, o que ocorre, principalmente, após o uso incorreto de corticosteroides sistêmicos e seu efeito rebote, além de alguns tratamentos intempestivos que levam à irritação cutânea e piora da psoríase. Em alguns estudos, aparece como principal causa geral.

9.5.3.4 Malignidades

Pode apresentar-se como manifestação paraneoplásica (sarcomas, carcinomas de trato gastrintestinal, mielomas etc.) ou manifestação de linfoma cutâneo de células T, chamada, nesse caso, de síndrome de Sézary.

9.5.4 Quadro clínico

O eritema difuso e a descamação fina são as manifestações dermatológicas dessa enfermidade e, por definição, devem acometer mais de 90% da superfície corpórea.

Tem, como manifestações dermatológicas, o eritema difuso e a descamação fina, que, por definição, devem acometer mais de 90% da superfície corpórea. No entanto, esses sinais são de menor importância no quadro, já que a parte sistêmica tem maior impacto na evolução. Resumidamente, tem-se paciente edemaciado devido à passagem de líquido para o terceiro espaço, vasodilatação periférica podendo levar a insuficiência cardíaca de alto débito e estado de hipovolemia pela grande perda transepidermica, o que pode agravar ainda mais o débito cardíaco; manifestações compatíveis com síndrome da resposta inflamatória também podem estar presentes, como febre, indisposição, taquipneia e taquicardia. O prurido pode ocorrer e costuma ser acompanhado de escoriações por todo o tegumento. Adenomegalias generalizadas são comuns e podem representar um linfoma de base ou simplesmente serem reacionais ao quadro, sendo então denominadas de linfadenopatia dermopática. O encontro de lesões dermatológicas preexistentes (como placa de psoríase, alteração ungueal etc.) pode ajudar na elucidação da causa.

Figura 9.14 - Eritema e descamação que acometem toda a pele



9.5.5 Métodos diagnósticos

Para chegar à causa-base, empregam-se exames laboratoriais. Eosinofilia ao hemograma pode representar reação medicamentosa; aumento de IgE é descrito na dermatite atópica. No esfregaço do sangue periférico, podem-se encontrar as células de Sézary nos casos de linfoma cutâneo. A biópsia, que, de preferência, deve ser realizada em 2 pontos, e o exame histológico podem levar aos diagnósticos de pitiríase rubra pilar, psoríase e, principalmente, micose fungoide, na qual os linfócitos atípicos acabam infiltrando a epiderme, caracterizando o epidermotropismo. Entretanto, na maioria das vezes, o exame anatomopatológico revela infiltrado inflamatório inespecífico.

Dos exames gerais, a atenção maior deve ser para com os eletrólitos, evitando-se, assim, os distúrbios que podem ser fatais, como hipopotassemia, hiponatremia e hipocalcemia. Leucocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação são inespecíficos e quase sempre estão presentes, sem, no entanto, representarem um processo infeccioso oculto.

9.5.6 Tratamento

A hospitalização quase sempre é necessária para ser ministrado o tratamento de suporte clínico, visando ao combate das complicações. É importante interromper o uso de medicações suspeitas que possam ter desencadeado o quadro, principalmente aquelas de introdução mais recente.

A hidratação deve ser realizada para restaurar a volemia, com uso tópico de cremes emolientes. Fluidos hipertônicos e com alta osmolaridade podem ser necessários, devido às perdas para o terceiro espaço.

O encontro da causa-base permite o tratamento específico e, assim, diminui a morbiletalidade. O prognóstico é obviamente pior nos casos em que há malignidade associada.

Os corticosteroides sistêmicos (prednisona 1 mg/kg) acabam sendo usados, na maioria dos pacientes, até o controle do quadro, e posteriormente se faz o desmame gradual; podem ser substituídos por corticosteroides tópicos nas fases de resolução do quadro. Anti-histamínicos (dexclorfeniramina 2 mg) podem ser usados como sintomáticos para o alívio do prurido.

9.6 ERITEMAS FIGURADOS

Correspondem a um grupo de doenças que cursam com lesões eritematoescamosas anulares e policíclicas recidivantes que não trazem repercussões cutâneas graves, mas que têm sua importância porque estão muito associadas a doenças sistêmicas, incluindo neoplasias ocultas e outras de diversas etiologias. Os principais são o eritema anular centrífugo, o eritema necrolítico migratório e o eritema *gyratum repens*.

9.6.1 Eritema anular centrífugo

Quadro crônico recorrente de lesões eritematoescamosas que assumem cura central, dando o aspecto arqueado/anular. É benigno, pois tem resolução espontânea, mas pode ser um aviso de que o paciente tem alguma doença sistêmica grave.

9.6.1.1 Epidemiologia

Por ser uma doença infrequente, são poucos os relatos de casos na literatura, com algumas séries limitadas, o que dificulta a validação de análises estatísticas; trabalhos mostram que a incidência pode variar de 1 a 2 casos/100.000 habitantes. Pode acometer pacientes de 8 meses a 80 anos e não tem predileção por sexo ou raça.

9.6.1.2 Fisiopatologia

A etiopatogenia da doença é desconhecida, mas é grande o número de associações já relatadas:

- 1. Infecções:** fungos, micobactérias, herpes, HIV, parasitoses;
- 2. Medicamentos:** piroxicam, amitriptilina, espironolactona;
- 3. Doenças autoimunes:** síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Graves;

4. Neoplasias: leucemias, linfomas, mielomas, tumores de ovário, tumores de mama e tumores de próstata.

No entanto, nenhuma dessas associações se apresentou com notável força estatística.

9.6.1.3 Quadro clínico

As lesões iniciam-se com pequenas pápulas, que aumentam de tamanho e vão clareando no centro, com leve hiperpigmentação residual. Há 2 formas principais: a superficial, na qual as lesões são mais descamativas, e a profunda, que apresenta apenas placas papulosas eritematosas. O quadro costuma ser assintomático, mas pode ter leve prurido associado. As lesões localizam-se mais nos membros inferiores, embora sejam encontradas em qualquer parte do corpo. O comprometimento pela doença é apenas cutâneo, todavia é importante pesquisar alguma doença de base que possa estar associada de forma oculta (sobretudo neoplasias).

Figura 9.15 - Eritema anular centrífugo: placas eritematosas com descamação central “em colarete” no antebraço e clareamento central



Fonte: adaptado de *Lúpus eritematoso cutâneo subagudo apresentando-se como eritema anular centrífugo*, 2004.

9.6.1.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico pode ser obtido após a biópsia para exame anatomopatológico, que mostra infiltrado de linfócitos perivascular. A investigação da doença sistêmica deve ser guiada pela história clínica e pelos achados do exame físico, pois a solicitação indiscriminada de exames muitas vezes leva a resultados inconclusivos. Na forma superficial, o diagnóstico diferencial se faz com a tinha do corpo (um simples exame micológico direto já resolve), lúpus subagudo, psoríase e micose fungoide. Na forma profunda, o diferencial é com granuloma anular, urticária e farmacodermia.

9.6.1.5 Tratamento

Como o quadro é autolimitado, a grande preocupação reside em detectar alguma doença sistêmica oculta e que possa ter repercussão mais grave do que o próprio quadro cutâneo. Os corticoides tópicos e sistêmicos levam à resolução da lesão,

mas não impedem a recidiva. Anti-histamínicos podem ser usados para controle do prurido. Há relato na literatura de melhora significativa após o uso de alfainterferona.

9.6.2 Eritema *gyratum repens*

É o eritema figurado mais correlacionado com o aspecto paraneoplásico, o que sempre leva à investigação extensa para neoplasia oculta.

9.6.2.1 Epidemiologia

É muito raro, e não é possível analisar aspectos epidemiológicos significantes. Parece ser mais comum em homens e idosos.

9.6.2.2 Fisiopatologia

A etiopatogenia é desconhecida, mas se acredita em reação de hipersensibilidade a antígenos tumorais e que apresentam, de modo cruzado, reação a antígenos cutâneos. Entre as neoplasias correlacionadas, as mais comuns são carcinomas de pulmão, adenocarcinomas gástrico e de próstata e neoplasias ginecológicas. Mesmo que ele não seja detectado no início, é recomendada a monitorização frequente, já que o câncer pode ser detectado anos após o surgimento das lesões cutâneas. Também já foi associado a condições não neoplásicas, como lúpus e tuberculose.

9.6.2.3 Quadro clínico

As placas eritematoescamosas assumem aspecto anular, porém o grande diferencial é que são concêntricas, como se fizessem intersecções, e também apresentam caráter dinâmico, migrando rapidamente de um local para o outro. A região mais acometida é o tronco, contudo pode surgir nas extremidades. A erupção é bastante pruriginosa. Quanto à malignidade, esta, com frequência, aparece em 7 a 12 meses após o início do quadro cutâneo (uma minoria apresenta ambos ao mesmo tempo, e raramente o quadro cutâneo é seguido ao descobrimento do tumor). Há relatos de hiperqueratose palmoplantar associada (espessamento e fissuras nas regiões citadas), a qual também é uma manifestação paraneoplásica.

9.6.2.4 Métodos diagnósticos

A investigação da neoplasia oculta deve sempre começar pela história e pelo exame físico, incluindo avaliação ginecológica ou urológica; alguns exames merecem ser solicitados em caso de normalidade dessa avaliação: hemograma completo, função hepática, fatores antinúcleo e reumatoide, urina I, pesquisa de sangue oculto nas fezes (se alterada, indicar endoscopia alta e/ou colonoscopia), radiografia de tórax e tomografia de abdome. Do ponto de vista dermatológico, as lesões são muito características (aspecto circinado concêntrico), e não é necessária biópsia para exame anatomopatológico. O diagnóstico diferencial se dá com o eritema anular centrífugo, o lúpus subagudo e a psoríase.

9.6.2.5 Tratamento

Como o quadro é autolimitado, a grande preocupação está em detectar alguma neoplasia oculta e tratá-la, se possível; essa é a única medida eficaz que leva à resolução do quadro. Os

corticoides sistêmicos trazem alívio aos sintomas, mas não chegam a promover a cura.

Quais doenças dermatológicas podem evoluir para a eritrodermia?

Basicamente, podem-se separar as causas em 4 grandes grupos, relacionados a seguir.

1. Eczemas: tanto os eczemas de contato quanto as dermatites atópica e seborreica podem cursar com o quadro esfoliativo generalizado; a última é a causa mais frequente nos idosos (quando consideradas somente as eritrodermias desencadeadas por eczemas), enquanto as 2 primeiras são comuns em crianças e jovens. A dermatite seborreica é a principal causa de eritrodermia no idoso.

2. Farmacodermias: a ingestão de diversas medicações pode levar à eritrodermia, entre elas isoniazida, fenitoína, barbitúricos, sulfonamidas, ouro, penicilina e seus derivados.

3. Psoríase: mesmo as formas mais leves podem cursar com a erupção disseminada, o que ocorre, principalmente, após o uso incorreto de corticosteroides sistêmicos e seu efeito rebote, além de alguns tratamentos intempestivos que levam à

irritação cutânea e piora da psoríase. Em alguns estudos, aparece como principal causa geral.

4. Malignidades: pode apresentar-se como manifestação paraneoplásica (sarcomas, carcinomas de trato gastrintestinal, mielomas etc.) ou manifestação de linfoma cutâneo de células T, chamada, nesse caso, de síndrome de Sézary.

Outras causas mais raras seriam pênfigos, dermatomiosite, líquen plano etc., mas em muitos casos não se chega ao diagnóstico, e o paciente acaba enquadrado com eritrodermia idiopática; isso ocorre em até 30% dos afetados.

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

10

Qual é a grande **diferença** entre **pênfigos** e **penfigoides**?

10.1 DOENÇAS PAPULOPRURIGINOSAS

10.1.1 Líquen plano

10.1.1.1 Introdução

Quadro restrito à pele e mucosas, caracteriza-se por erupção de lesões com coloração violácea característica e com prurido associado, podendo assumir diversas variantes clínicas na forma da apresentação.

10.1.1.2 Epidemiologia

Apresenta caráter crônico recidivante e incidência de cerca de 1% na população geral. Não há grandes variações geográficas ou raciais, tampouco predileção por sexo. Pode acometer qualquer idade, porém o pico ocorre em adultos jovens, entre 30 e 40 anos. Pacientes com quadro eruptivo disseminado e

acometimento oral importante devem realizar sorologias para hepatites C e B pois há relatos na literatura de sua associação. Alguns casos crônicos de mucosas podem estar associados a maior incidência de carcinoma espinocelular.

10.1.1.3 Fisiopatologia

Representa uma reação imunológica do tipo celular contra um antígeno desconhecido que pode estar presente ou ser semelhante a antígenos das células da camada basal da pele; a suspeita maior é que esse antígeno mimetizante venha de um agente infeccioso, como nos relatos da associação ao vírus da hepatite C. Erupções liquenoides medicamentosas, muitas vezes, são indistinguíveis do quadro “espontâneo”, e as principais drogas implicadas são antimaláricos, como cloroquina, sulfonilureias, sais de ouro, penicilamina, anti-inflamatórios e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs). É clássica a associação a reveladores fotográficos, sendo, nesse caso, uma doença ocupacional. Predisposição genética é provável, mas ainda desconhecida.

10.1.1.4 Quadro clínico

Há diversas variantes clínicas. A forma clássica consiste em erupção insidiosa de pápulas violáceas, com 2 a 4 mm de tamanho, de contornos geométricos/poligonais, com fina descamação e estriação na superfície (estrias de Wickham). Apesar de a erupção ser generalizada, ela pode acometer algumas áreas típicas, como a superfície flexora dos punhos e os genitais. Também é frequente o acometimento da mucosa oral, e muitas vezes esse quadro pode ser isolado; a maioria apresenta lesões atróficas bizarras, formando áreas esbranquiçadas de padrão reticulado, não destacáveis com espátula (diferencial com candidíase), principalmente na

mucosa jugal. Alterações ungueais com distrofias totais, espessamento subungueal e *pittings* também podem estar associados em até 10% dos casos. O prurido acompanha a maioria dos pacientes e quase sempre é marcante. É comum o fenômeno de Koebner, com surgimento de lesões nos locais das escoriações. Lesões genitais masculinas e femininas podem ter ardor e levar à dispareunia.

Em suma, as características da lesão dermatológica do líquen plano podem ser resumidas nos 6 “Ps”: pápula, plana, poligonal, purpúrica (violácea), pruriginosa e punhos (áreas flexoras).

As principais variantes clínicas do líquen plano são:

- 1. Líquen plano hipertrófico:** placas extensas ceratósicas e pruriginosas nas regiões pré-tibiais;
- 2. Líquen plano pilar:** lesões foliculares no couro cabeludo que podem evoluir com alopecia cicatricial;
- 3. Líquen plano folicular:** pápulas violáceas disseminadas localizando-se nos folículos pilosos;
- 4. Líquen plano atrófico:** variante em placa com atrofia central lembrando lesões de esclerodermia/morfeia;
- 5. Líquen plano penfigoide:** lesões bolhosas que surgem “de novo” ou nas lesões do líquen plano prévias (líquen plano bolhoso);
- 6. Líquen plano actínico:** lesões que surgem em áreas fotoexpostas.

Figura 10.1 - Líquen plano: lesão clássica com pápulas poligonais eritematovioláceas e lesões atróficas bizarras na mucosa oral



10.1.1.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico, e não há exames laboratoriais que auxiliem na investigação. Apenas em casos atípicos o exame anatomopatológico pode ser necessário, mostrando infiltrado em faixa na zona da membrana basal (transição entre epiderme e derme) e hipergranulose focal (que corresponde às estrias de Wickham).

Os principais diferenciais são as reações medicamentosas que cursam com erupções liquenoides e a doença enxerto versus hospedeiro na sua forma crônica, que apresenta lesões de líquen plano associadas a lesões esclerodermiformes e sintomas sistêmicos.

Outros diferenciais seriam líquen nítido, psoríase, pitiríase liquenoide crônica e sífilis secundária. Lesões erosivas na mucosa oral fazem diferencial com pênfigos e lúpus.

10.1.1.6 Tratamento

Os corticoides formam a base do tratamento. Por ser uma doença benigna e autolimitada, alguns casos localizados podem ser tratados topicamente com clobetasol ou betametasona. Lesões disseminadas e pruriginosas

necessitam de corticoides sistêmicos, como a prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg, com desmame gradual. Alguns quadros resistentes respondem bem ao uso de retinoides, como a isotretinoína na dose de 0,5 mg/kg. Lesões de mucosa são as que apresentam maior morbidade e dificuldade no tratamento, sendo indicado corticoide tópico ou a isotretinoína como primeira escolha sistêmica nos casos refratários.

Outro subtipo com evolução ruim é o líquen plano pilar, que pode provocar alopecia cicatricial, que deve ser abordado o mais precoce possível para evitar sua evolução. Também se indica corticoide tópico ou hidroxicloroquina nos casos severos.

Os demais subtipos evoluem sem grandes sequelas, apenas com hiperpigmentação pós-inflamatória. As recidivas são frequentes e tratadas da mesma maneira.

10.1.2 Pitiríase liquenoide

10.1.2.1 Introdução

Patologia de espectro clínico variável com duas formas distintas, a pitiríase liquenoide aguda e a forma crônica, mais indolente. Ambas são distúrbios clonais de linfócitos T, de estreita correlação com os linfomas cutâneos.

10.1.2.2 Epidemiologia

As 2 apresentações clínicas são raras, e não há estudos nacionais que mostrem sua incidência e/ou prevalência; no entanto, a literatura internacional exhibe taxas que giram em torno de 2 a 3 casos para cada 100.000 habitantes em 1 ano. Há

leve predominância no sexo masculino, sem, no entanto, haver predileção racial. A faixa etária mais acometida é de crianças e adultos jovens até a terceira década.

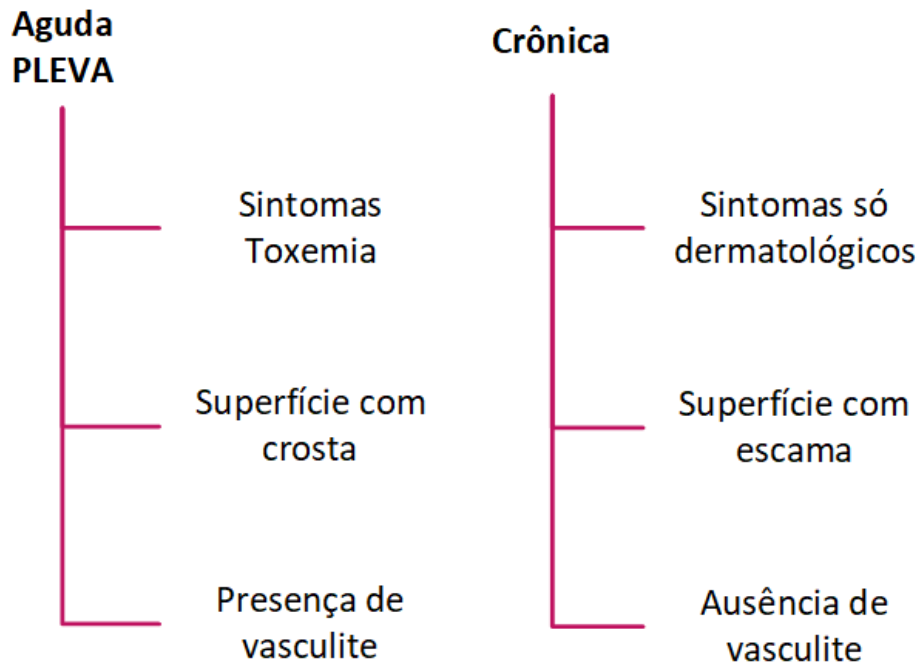
10.1.2.3 Fisiopatologia

Na base do processo, encontra-se alteração citotóxica, havendo infiltrados perivasculares de linfócitos T que podem apresentar certo grau de atipia celular, o que leva muitos autores a acreditar na possibilidade de um tipo de linfoma; apesar da infiltração perivascular, não há sinais de vasculite franca como na leucocitoclasia; alguns interpretam esse fenômeno como vasculite linfocítica. Estudos de biologia molecular apontam predominância de linfócitos CD30, subtipo também associado a linfomas de grandes células. Teorias sobre um agente infeccioso que leve ao estímulo para o infiltrado linfocitário crônico também já foram formuladas, mas ainda não há nada concreto.

10.1.2.4 Quadro clínico

Há 2 formas clínicas totalmente distintas, descritas a seguir.

Figura 10.2 - Diferencial de pitíriase liquenoide



Fonte: elaborado pelos autores.

a) Pitiríase liquenoide aguda

Sinonímia: doença de Mucha-Habermann, pitiríase liquenoide variceliforme aguda (PLEVA).

Nessa apresentação, ocorre erupção súbita que se assemelha muito à varicela (catapora); surgem pápulas eritematosas que rapidamente evoluem com necrose e crostas hemorrágicas; a distribuição é simétrica, acometendo principalmente o tronco e as extremidades proximais; pode haver lesões palmoplantares, no couro cabeludo e na mucosa. É possível que prurido e ardor estejam presentes. Casos muito exuberantes podem ter febre e queda do estado geral. Muitos pacientes evoluem com cura, porém alguns podem desenvolver a forma crônica da pitiríase liquenoide.

Figura 10.3 - Pitiríase liquenoide aguda: pápulas eritematosas com crostas hemorrágicas que lembram a varicela



b) Pitiríase liquenoide crônica

Manifesta-se com pápulas e pequenas placas eritematoacastanhadas (no caso de negros, as lesões são hipocrômicas), com escamas aderidas e que saem íntegras após a escoriação da lesão. Topograficamente, também se distribuem mais no tronco e nas extremidades proximais. O quadro é indolente e quase totalmente assintomático.

10.1.2.5 Métodos diagnósticos

O exame que permite o diagnóstico de ambas as formas de pitiríase liquenoide é o anatomopatológico. Não há testes laboratoriais específicos. No entanto, em alguns pacientes com a forma aguda, mais especificamente naqueles que necessitam de suporte clínico, os exames laboratoriais podem

ser úteis para o acompanhamento de quadros inflamatórios, como o leucograma, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a Proteína C Reativa (PCR).

Pode ser necessária a investigação de provável agente infeccioso (solicitar sorologias para HIV, Epstein-Barr, hepatites crônicas e toxoplasmose, que são aqueles com maior associação na literatura).

O diagnóstico diferencial depende da forma em questão:

- 1. Pitiríase liquenoide aguda:** diferencia-se da varicela, papulose linfomatoide, síndrome de Gianotti-Crosti, vasculites leucocitoclásticas e farmacodermias;
- 2. Pitiríase liquenoide crônica:** faz diferencial com as parapsoríases, micose fungoide, sífilis secundária, líquen plano e psoríase gutata.

10.1.2.6 Tratamento

Das medicações orais, a melhor terapia é feita com antibacterianos da família das tetraciclinas (tetraciclina 500 mg, a cada 12 horas), que também têm efeito anti-inflamatório (imunomodulatório), desejado no caso. O tratamento-padrão é feito com fototerapia, com a maioria dos trabalhos mostrando boa resposta com o método PUVA (psoraleno + radiação ultravioleta). Há relatos de melhora, também, com o uso de UVB (ultravioleta B) *narrow band* e terapia fotodinâmica. Corticoides tópicos podem ser usados em alguns pacientes com poucas lesões. Nos casos exuberantes da PLEVA, podem ser necessários esteroides sistêmicos.

10.1.3 Prurigo

10.1.3.1 Introdução

A definição de prurigo é a união de uma pápula com o sintoma predominante de prurido, ou seja, pápula pruriginosa escoriada pelo paciente. É uma doença que apresenta 3 formas: aguda, subaguda e crônica, além de uma gama de causas clínicas associadas. A alergia, sem nenhuma dúvida, é a mais importante delas.

O prurigo estrófulo é o subtipo mais comum, observado em crianças como reação alérgica a picadas de insetos.

10.1.3.2 Epidemiologia

A forma aguda é bem mais comum nas crianças, chamada prurigo simples ou prurigo estrófulo, sendo a faixa etária dos 2 aos 6 anos a mais acometida, principalmente na primavera e no verão. As demais formas, subaguda e crônica, são mais comuns em adultos jovens e muito associadas a distúrbios psicossociais. Todas as formas apresentam maior incidência nos atópicos, associadas ou não à dermatite atópica. Uma forma específica, denominada prurigo de Hebra, é mais comum em negros. As demais apresentações não têm predileção racial.

10.1.3.3 Fisiopatologia

O prurigo estrófulo infantil tem associação à alergia à picada de insetos, sendo mais comum em áreas rurais e nos meses de

calor e chuva. Parece estar relacionado a uma combinação de hipersensibilidade dos tipos I e IV (imediate e tardia), chamada por alguns autores de urticária papulosa.

As formas subaguda e crônica dos adultos são de etiologia mais obscura. Acredita-se que os indivíduos que têm predisposição psicológica, com tendências neuróticas e compulsivas, reagem com manipulação anormal das lesões pruriginosas; estas, por sua vez, parecem desenvolver-se também pela combinação das reações de hipersensibilidade dos tipos I e IV e podem vir associadas a diversas comorbidades: prurigo de Hutchinson, com fotossensibilidade, prurigo dismenorreico, com piora na menstruação e/ou variações hormonais, prurigo do diabetes, prurigo hepático, prurigo gestacional, prurigo urêmico, nos pacientes com insuficiência renal crônica, e prurigo paraneoplásico, associado a malignidades.

10.1.3.4 Quadro clínico

As lesões elementares são as pápulas eritematosas, que, pelo prurido, são coçadas e escoriadas; de acordo com o tempo de evolução, sofrem modificações.

a) Prurigo agudo

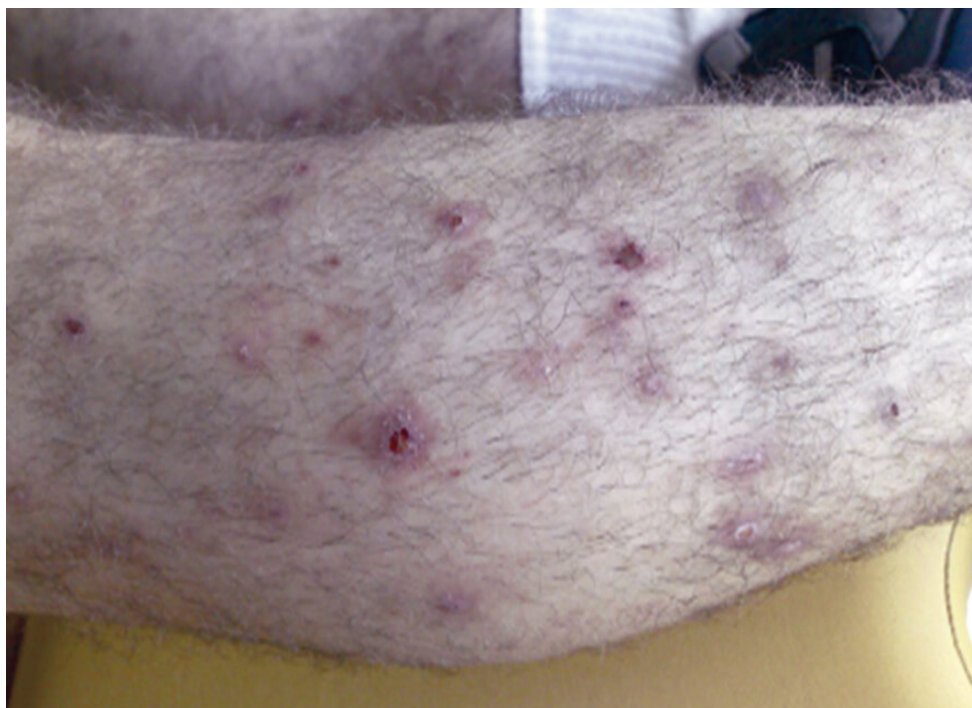
Surgimento súbito de pápulas mais edematosas e, às vezes, vesícula sobre a pápula eritematosa; com a evolução, a pápula fica mais firme e acaba cicatrizando com discromias; algumas lesões escoriadas podem ter crostas e infecção secundária. As áreas mais afetadas são o tronco e as extremidades.

b) Prurigo subagudo e crônico

Espectros evolutivos da mesma lesão, de subaguda a crônica, com tendência à nodularidade das lesões: na primeira, as lesões são mais fugazes e escoriadas e, na segunda, assumem a forma nodular típica, com lesões duras e ceratósicas. As lesões iniciais raramente são vistas pelo médico, pois quase sempre são escoriadas. As áreas afetadas são aquelas que as mãos alcançam: braços, ombros, coxa e face.

O prurido feroz é uma condição presente em 100% dos casos (*sine qua non*).

Figura 10.4 - Pápulas e nódulos endurecidos e escoriados pelo prurido: prurigo subagudo



10.1.3.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico pode ser auxiliado por biópsia com exame anatomopatológico, que mostra espessamento da epiderme e

processo inflamatório crônico na derme. Para o diagnóstico específico, não há outros exames que concluam o quadro.

A grande questão é investigar a causa-base do prurigo; no caso agudo, isso é fácil, pois é sempre uma reação de hipersensibilidade, como a picadas de insetos. O problema está nas formas subagudas e crônicas, em que as associações são inúmeras. Guiando-se pela história clínica, é possível direcionar os exames laboratoriais e de imagem para chegar à causa. Não é aconselhável fazer investigação extensa “às cegas”. Dentre as causas que merecem atenção, estão a insuficiência renal crônica, os linfomas e a infecção pelo HIV.

O diagnóstico diferencial é feito com pápulas pruriginosas e escoriadas como a escabiose nodular, escoriações neuróticas, líquen plano e outras. Normalmente, a distinção se dá pelo exame anatomopatológico.

10.1.3.6 Tratamento

Definindo-se uma causa e tratando-a, o alcance da melhora costuma ser mais fácil e rápido, ou seja, para obter a cura do prurigo, é necessário tratar a causa-base, quando ela existe. Isso não é possível quando está associado à reação de hipersensibilidade/alérgica.

Os casos agudos são tratados de forma sintomática com anti-histamínicos (hidroxizina 25 mg) e loções tópicas com ou sem corticoides, que auxiliam no processo de reversão da inflamação. Mudanças no estilo de vida que evitem a exposição aos insetos devem ser encorajadas.

Os casos subagudos e crônicos representam maior desafio. Também são usados anti-histamínicos para o controle do prurido, sendo o mais utilizado a hidroxizina. Algumas vezes,

é necessário fazer uso da doxepina, um antidepressivo tricíclico que tem ação anti-histamínica H1, melhorando o prurido e com efeito sedativo, que diminui o ímpeto para escoriar as lesões. Os casos mais resistentes só respondem ao uso da talidomida na dose de 100 mg/d, pelo seu efeito anti-inflamatório.

10.1.4 Líquen simples crônico

1. **Sinonímia:** neurodermite;
2. **Epidemiologia:** considerada doença frequente, mais comum em mulheres e atópicos;
3. **Etiopatogenia:** a liquenificação surge sem história prévia de dermatite no local e deve-se ao ato de coçar a pele, iniciando um ciclo vicioso – quanto mais se coça, mais inflama e liquenifica, gerando mais prurido. Ocorre então um espessamento da epiderme reacional;
4. **Quadro clínico:** pequenas placas eritematoacastanhadas ou eritematovioláceas, bem delimitadas com superfície marcada por sulcos lineares e ondulações. As lesões geralmente são únicas ou em pequena quantidade. Os locais mais acometidos são nuca, extremidades e genitália;
5. **Diagnóstico diferencial:** líquen plano, amiloidose cutânea ou micose fungoide. A biópsia, muitas vezes, é necessária para o diferencial;
6. **Tratamento:** corticoides tópicos de alta potência, como betametasona ou clobetasol, de preferência ocluindo com plástico para aumentar a penetração e evitar a manipulação. Casos refratários podem ser tratados com infiltração de triancinolona.

10.2 DOENÇAS BOLHOSAS

Neste tópico, serão abordadas as principais dermatoses que cursam clinicamente com a formação de bolhas. É relevante a

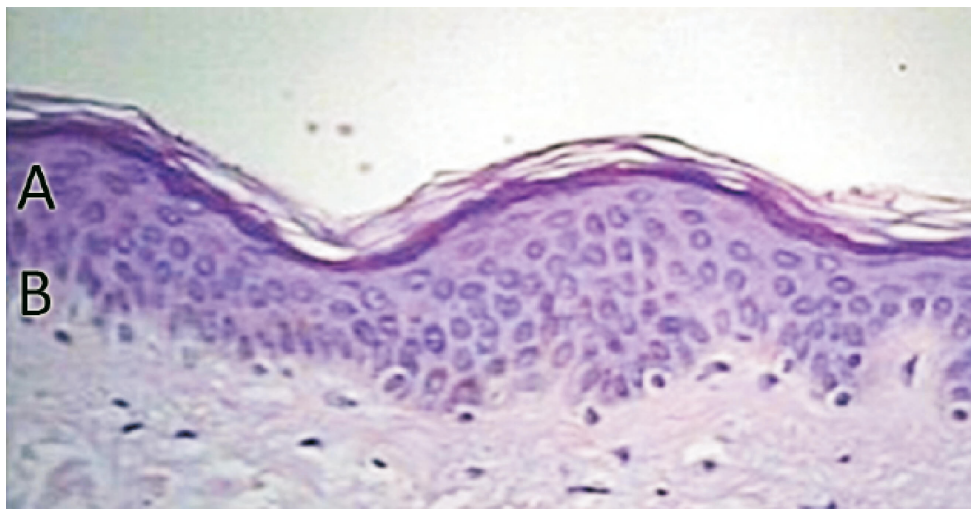
correlação entre a clínica e a histopatologia, tendo em mente o nível de clivagem na pele (intraepidérmica ou subepidérmica) que levou à bolha em questão para que se possa classificar o quadro nos 2 grandes grupos das doenças bolhosas, que seriam os pênfigos e os penfigoides; no primeiro caso, a separação ocorre entre os queratinócitos (intraepidérmica), enquanto no segundo é mais profunda, ao nível da zona da membrana basal (subepidérmica). Do ponto de vista clínico, as bolhas formadas na epiderme, no caso dos pênfigos, são mais flácidas e rompem-se facilmente (ao exame são encontradas apenas erosões), e, no caso dos penfigoides, nos quais as bolhas são mais profundas, estas se apresentam tensas e íntegras. No entanto, em alguns casos nem a união da clínica com a histopatologia leva ao diagnóstico, sendo necessário exame fundamental para a investigação das doenças bolhosas, a imunofluorescência.

A maioria dessas doenças tem origem autoimune, pois há formação de anticorpos contra estruturas do citoesqueleto celular, que são responsáveis pela união entre os queratinócitos e pela junção dermoepidérmica.

10.2.1 Pênfigos

Neste grupo, são abordadas as doenças bolhosas de clivagem alta, provocadas por autoanticorpos contra moléculas de aderência intercelular (as desmogleínas). São 3 as maiores entidades que merecem menção neste capítulo.

Figura 10.5 - Nível de clivagem da epiderme



Legenda: (A) nos pênfigos; (B) nos penfigoides.

10.2.1.1 Pênfigo vulgar

Doença universal com erupção bolhosa característica na pele, quase sempre associada a lesões de mucosas, principalmente oral e por isso mais grave.

É o mais importante em números absolutos no campo dos pênfigos e corresponde a 70% desses casos.

No passado, tinha altas taxas de mortalidade, mas, com o advento da corticoterapia sistêmica, esses números baixaram.

a) Epidemiologia

Há casos relatados em todo o mundo, e, dependendo da região, a incidência pode variar entre 1 e 3 casos para cada 100.000 habitantes; no caso de judeus e descendentes de populações mediterrâneas, as taxas são maiores; entre os

demais grupos étnicos, as taxas são semelhantes entre si. Não há predileção por sexo, e pode afetar de crianças a idosos, com pico na faixa etária entre 50 e 60 anos; há, inclusive, casos neonatais, devido à passagem de anticorpos pela placenta.

b) Fisiopatologia

Devido à predisposição genética relacionada ao HLA (antígeno leucocitário humano), alguns pacientes passam a apresentar a formação de autoanticorpos voltados contra antígenos de superfície de queratinócitos responsáveis por manter as células aderidas umas às outras.

Para entender os pênfigos, é imprescindível conhecer os antígenos-alvo de cada afecção.

Em uma análise mais específica, demonstrou-se que a maioria desses anticorpos é do tipo IgG4, e seus respectivos antígenos são moléculas que formam os desmossomos e são chamadas desmogleínas; no caso do pênfigo vulgar, as moléculas envolvidas são tanto a desmogleína 1 (160kD) quanto a desmogleína 3 (130kD). Os resultados da ligação de anticorpos nesses sítios são: perda da adesão celular, conhecida como acantólise, e fixação do complemento com aumento da resposta inflamatória. Esses autoanticorpos também circulam na corrente sanguínea, e sua patogenicidade já foi comprovada em estudos *in vivo*, sendo capazes de gerar formação de bolhas em ratos que recebem plasma de pessoas doentes. Devido à autoimunidade, pode estar associado a outras patologias, como a miastenia *gravis*.

Há relatos na literatura da indução de pênfigo vulgar pelo uso de certas medicações como captopril, penicilamina e rifampicina.

Quadro 10.1 - Marcadores autoimunes nos pênfigos

Autoanticorpos nos pênfigos		
	Desmogleína 1	Desmogleína 3
Vulgar	+	+
Foliáceo	+	-

c) Quadro clínico

Muitos pacientes abrem o quadro com lesões mucosas, que podem permanecer por meses ou anos como única manifestação; ocorrem em aproximadamente 90% dos casos e são provocadas pelos autoanticorpos contra a desmogleína 3. A mucosa oral é a mais afetada, mas podem acontecer lesões nas conjuntivas e mucosas genitais e anais. As lesões características seriam erosões e úlceras que limitam o paciente, porque a dor é importante. Na pele, as lesões bolhosas podem estar intactas ou apenas se apresentar ao médico na forma de erosões após terem sido rompidas, já que são formadas por um teto fino de camada epidérmica. As erosões comumente acabam tendo infecção secundária e são doloridas. Quando as lesões são extensas, pode haver sinais e sintomas sistêmicos pela resposta inflamatória, como febre, adinamia e inapetência. Na propedêutica, são 2 os sinais clássicos associados aos pênfigos, descritos a seguir:

1. Sinal de Nikolsky: a pele perilesional é arrancada facilmente apenas fazendo-se pressão e deslizando-a no sentido centrífugo em relação à lesão; esse sinal não é exclusivo do pênfigo vulgar, pois indica apenas acantólise (perda de adesão entre os queratinócitos), o que ocorre em todos os pênfigos e também outras doenças bolhosas, como a Necrose Epidermolítica Tóxica (NET);

2. Sinal de Asboe-Hansen: ao fazer pressão de cima para baixo no teto da bolha, aumenta-se a lesão, fisiopatologicamente indicando o mesmo processo que o sinal de Nikolsky. Entre as principais variantes, existe o pênfigo vegetante, no qual as lesões que surgem em áreas de dobras passam a desenvolver grande tecido de granulação sobre as regiões erodidas, assumindo aspecto vegetante devido ao grande volume do tecido inflamatório; esse tipo de apresentação também pode acontecer no couro cabeludo.

O sinal de Nikolsky aponta a fragilidade cutânea desencadeada pela acantólise – processo de perda de adesão entre os queratinócitos, positivo nos pênfigos, mas não patognomônico destes.

d) Métodos diagnósticos

Para obter o diagnóstico de pênfigo vulgar, além de a clínica ser compatível com a presença de bolhas flácidas na pele e nas mucosas, frequentemente é necessária a imunofluorescência direta, na qual se pesquisam os autoanticorpos na pele obtida de biópsia de região perilesional; nela, o resultado é positivo quando ocorre a fluorescência em padrão intercelular na epiderme, normalmente com predomínio de IgG e complemento. A imunofluorescência indireta mostra

anticorpos circulantes e tem maior correlação com a atividade da doença. A histopatologia também ajuda, porém não de forma definitiva, servindo apenas para separar de outros quadros bolhosos, como os penfigoides e síndrome de Stevens-Johnson; nela está a formação de bolhas dentro da epiderme acima da camada basal, e é possível visualizar a separação dos queratinócitos constituindo a acantólise. Esta última alteração também pode ser demonstrada pelo teste de Tzanck (consiste em esfregaço feito com material da base da lesão).

e) Diagnósticos diferenciais

O pênfigo vulgar deve entrar no diagnóstico diferencial de 2 grupos:

- 1. Úlceras/aftas orais:** aftas de repetição, doença de Behçet, líquen plano, lúpus eritematoso sistêmico, estomatite herpetiforme e carcinoma espinocelular de cavidade oral;
- 2. Doenças bolhosas:** outros pênfigos (foliáceo, paraneoplásico etc.), os penfigoides (penfigoide bolhoso, penfigoide gestacional, dermatose por IgA linear), dermatite herpetiforme, eritema multiforme e líquen plano bolhoso.

f) Tratamento

A base do tratamento é o controle da formação dos autoanticorpos por meio do uso de corticosteroides e imunossupressores. Dos primeiros, a mais usada é a prednisona, na dose de 1 a 2 mg/kg (necessita de maiores doses do que o pênfigo foliáceo), que, com a melhora, é diminuída em um prazo não menor do que 6 semanas, evitando o desenvolvimento de efeitos colaterais como hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e osteoporose (é recomendado o uso de vitamina D, cálcio e, em alguns casos

severos, bisfosfonatos, como alendronato). Utilizam-se, também, outros imunossupressores para poupar o uso dos corticoides; entre eles, o mais usado é a azatioprina, pois tem manejo mais prático. Ciclofosfamida e metotrexato também são boas opções. Apesar de pouco usado no Brasil, o micofenolato de mofetila é considerado de primeira linha nos Estados Unidos.

Figura 10.6 - Pênfigos: como as bolhas são menos tensas, rompem-se facilmente, deixando erosões



Fonte: *A Case Study on Pemphigus Vulgaris*, 2016.

Casos severos, que frequentemente necessitam de internação, beneficiam-se de imunoglobulina intravenosa, que rapidamente leva à melhora, mas que tem custos proibitivos e não apresenta efeito duradouro (sempre é necessária a associação das drogas já mencionadas). Com o advento da corticoterapia e de outros imunossupressores, reduziu-se em

muito a mortalidade pela doença. Por outro lado, hoje as mortes costumam acontecer por complicações relacionadas ao uso dessas medicações, por isso seu desmame deve ser planejado o mais brevemente possível.

10.2.1.2 Pênfigo foliáceo

Doença bolhosa universal com vários subtipos clínicos e imunológicos, entre eles uma forma endêmica no Brasil conhecida como “fogo selvagem”, ou pênfigo foliáceo endêmico.

Entre as doenças bolhosas, é a com melhor prognóstico, havendo inclusive formas localizadas. Uma diferença marcante seria o não acometimento das mucosas, diferentemente do que acontece em outros pênfigos.

a) Epidemiologia

Suas variantes podem ocorrer em vários países do mundo de forma inespecífica. No entanto, existem alguns subtipos com caráter endêmico, como o “fogo selvagem”, que pode estar associado à presença de mosquitos vetores em áreas rurais brasileiras e também na Tunísia, onde há maior incidência em mulheres. Mas, excetuando-se esse último subtipo, não há predileção por sexo ou raça. Além disso, há diferenças quanto à idade, pois as formas clínicas gerais tendem a ocorrer em adultos de meia-idade, enquanto as formas endêmicas são mais comuns em crianças e jovens (é a doença bolhosa mais frequente, em números absolutos, nas crianças). Atualmente, os principais focos da doença situam-se nos estados de Goiás,

Distrito Federal, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná e São Paulo.

b) Fisiopatologia

A grande diferença para o pênfigo vulgar é o antígeno, que nesse caso é apenas a desmogleína 1, o que explica a ausência de lesões mucosas.

É a mesma fisiopatologia do pênfigo vulgar, com a formação de autoanticorpos da subclasse IgG4, contra estruturas de adesão intercelular, os desmossomos; contudo, a grande diferença é o antígeno, nesse caso unicamente a desmogleína 1, fato que explica a ausência de lesões mucosas (que só surgem quando há anticorpos contra a desmogleína 3). Acredita-se em uma influência imunogenética, o que explica algumas formas endêmicas, como a tunisiana, e em fatores ambientais, como os mosquitos do gênero simulídeo, comuns em algumas áreas de mata no Brasil e nas quais a população apresenta altos índices de autoanticorpos, mesmo sem manifestar a doença. Outra particularidade nos pênfigos foliáceos é a sensibilidade aos raios ultravioleta, com predileção das lesões pelas áreas fotoexpostas. As mesmas medicações citadas para o pênfigo vulgar podem ser utilizadas no tipo foliáceo.

c) Quadro clínico

A maioria tem surtos crônicos e recidivantes, com caráter benigno, não afetando o seu estado geral. O início se dá, mais comumente, com lesões no tronco, com predomínio na região

esternal, por ser essa uma área seborreica; com a disseminação, as lesões surgem na face, no dorso e no couro cabeludo. Muitos casos apresentam fotossensibilidade, com piora e/ou surgimento das lesões à exposição solar.

Raramente são vistas bolhas ao exame dermatológico, pois estas são muito flácidas e rompem-se com facilidade; assim, as lesões elementares consistem em erosões com crostas que podem ou não ter infecção secundária.

Bolhas são raramente vistas ao exame dermatológico, pois são muito flácidas e rompem-se com facilidade. As lesões elementares consistem em erosões com crostas que podem ou não ter infecção secundária. Essas áreas de erosões podem confluir e são muito dolorosas. Pode-se ter a positividade do sinal de Nikolsky ao friccionar a pele sã perilesional, que se desprende facilmente. Eritrodermia ocorre nos casos com pior evolução.

Há 2 formas clínicas distintas:

- 1. Pênfigo herpetiforme:** pequenas vesículas que se agrupam em padrão herpetiforme e são muito pruriginosas; pode também ser uma variante do pênfigo vulgar;
- 2. Pênfigo eritematoso de Senear-Usher:** nome em desuso, pois, na verdade, esses pacientes não eram devidamente diferenciados entre lúpicos ou portadores de pênfigo devido à falta de recursos. Com o advento da imunofluorescência, é possível fazer seu diagnóstico definitivo; associa características do pênfigo foliáceo às do lúpus eritematoso e da dermatite

seborreica, tendo lesões em placas erodidas na face, eritema malar (tipo “asa de borboleta”) e na região esternal.

d) Métodos diagnósticos

O diagnóstico é eminentemente clínico, mas pode ser confirmado também pela histopatologia (bolha intraepidérmica alta com acantólise dos queratinócitos) e, principalmente, pela imunofluorescência direta, na qual ocorre um depósito de IgG, e complemento com padrão intercelular localizado na porção alta da epiderme (no pênfigo vulgar, o depósito é mais baixo); com técnicas de biologia molecular como o *western blot*, fica demonstrado que esses anticorpos são contra a desmogleína 1, e não a desmogleína 3, como no pênfigo vulgar. A imunofluorescência indireta detecta os anticorpos circulantes e é importante para monitorizar o tratamento, pois tem boa correlação com a atividade da doença (os títulos tendem a diminuir com a introdução da terapêutica). O diagnóstico diferencial se faz com outros pênfigos (vulgar, paraneoplásico etc.), os penfigoídes (penfigoide bolhoso, penfigoide gestacional, dermatose por IgA linear), dermatite herpetiforme, eritema multiforme e líquen plano bolhoso.

e) Tratamento

O tratamento é o mesmo do pênfigo vulgar, com a prednisona oral, no entanto a resposta é melhor, sendo necessárias doses menores, de 0,5 a 1 mg/kg. Devido à cronicidade da doença, a terapia com glicocorticoides é quase sempre em longo prazo, e é preciso instituir outros imunossupressores para substituí-los; entre os mais usados estão, também, a azatioprina, ciclofosfamida e o micofenolato de mofetila. A variante do pênfigo eritematoso responde bem ao uso da cloroquina e

fotoproteção. Casos localizados podem ser tratados apenas com o uso de corticoides tópicos. Em casos graves, pode-se reverter o quadro com plasmaférese (remove anticorpos circulantes) e imunoglobulina intravenosa (anticorpos contra os autoanticorpos do pênfigo), sendo, em seguida, instituído o tratamento com outros imunossuppressores.

10.2.1.3 Pênfigo paraneoplásico

Forma clínica nova, descrita na década de 1990, na qual pacientes com algum tipo de malignidade passam a apresentar bolhas disseminadas e erosões de mucosas. A doença é agressiva por si só e chega a taxas de mortalidade próximas a 90%; sua cura depende da resolução do quadro oncológico.

a) Epidemiologia

Acomete mais idosos, população com maior incidência de neoplasias, e o pico é por volta de 60 anos. Predomina em homens entre 45 e 70 anos com discreta predileção pela origem hispânica. Casos em crianças já foram descritos e normalmente estão associados a malignidades hematológicas, como os linfomas e as leucemias (o mais comum é o linfoma não Hodgkin). É uma doença de ocorrência universal.

b) Fisiopatologia

Apresenta a mesma base com formação de autoanticorpos, no entanto ocorre multiplicidade de antígenos, provocando comprometimento tanto intraepidérmico quanto na zona da membrana basal. A maioria dos casos inicia-se por uma doença linfoproliferativa, o que leva a acreditar em uma

formação desordenada de autoanticorpos por parte dessas células imunológicas aberrantes. No entanto, casos com tumores de outras linhagens já foram descritos (sarcomas, carcinomas pulmonares, timomas). Três neoplasias estão comumente associadas ao pênfigo paraneoplásico: linfoma não Hodgkin (42%), leucemia linfoide crônica (29%) e doença de Castleman (10%) – em crianças, essa última é a principal. O depósito desses anticorpos na porção intraepidérmica leva à separação dos queratinócitos, com a formação das bolhas e, na zona da membrana basal, a uma dermatite de interface do tipo liquenoide.

c) Quadro clínico

O início se dá com lesões na cavidade oral altamente incapacitantes, lembrando as de Stevens-Johnson; pouco tempo depois, surgem bolhas disseminadas e o acometimento de outras mucosas (conjuntiva, nasal, genital). Pode haver associação a lesões em placas eritematosas, urticariformes e “em alvo”, como no eritema multiforme. O sinal de Nikolsky é positivo, e grandes áreas de desprendimento epidérmico podem ocorrer (lembrando a NET). O paciente apresenta-se toxemiado, com queda do estado geral e sinais de inflamação sistêmica. É possível o comprometimento de mucosas internas, como as do trato gastrointestinal e pulmonar, sendo a principal causa de mortalidade. O comprometimento da conjuntiva pode levar a processos inflamatórios que culminam com cicatrizes incapacitantes, por isso devem ser tratados agressivamente.

d) Métodos diagnósticos

Para chegar ao diagnóstico, devem-se avaliar vários aspectos:

- 1. Clínicos:** lesões erosivas de mucosa oral (e/ou outras mucosas) aliadas à erupção cutânea polimorfa (bolhas, erosões, placas eritematosas ou urticariformes, pústulas);
- 2. Histopatológicos:** demonstração de clivagens na epiderme com acantólise e necrose de queratinócitos aliadas à dermatite de interface do tipo liquenoide agredindo a membrana basal;
- 3. Imunofluorescência direta:** comumente a positividade se dá com depósitos de IgG complemento e, às vezes, IgM e IgA (os 2 primeiros são os mais frequentes); esse depósito é intercelular e linear na zona da membrana basal;
- 4. Imunofluorescência indireta:** pesquisa os anticorpos circulantes no sangue; o grande diferencial é a positividade quando usada a bexiga de rato como substrato para depósito dos anticorpos (sensibilidade de 75% e especificidade de 83%).

O diagnóstico diferencial é como os dos demais pênfigos (sendo o vulgar o mais parecido, pelas lesões em mucosas) e do penfigoide bolhoso, pela maior incidência nos idosos.

e) Tratamento

A resposta é bastante desapontadora, e a maioria só melhora com a cura da doença neoplásica, o que nem sempre é possível. Cuidados paliativos com as feridas, evitando a infecção secundária e amenizando os sintomas, devem ser sempre associados. Os corticosteroides em altas doses (prednisona 1 a 2 mg/kg) são a melhor opção, entretanto aumentam a mortalidade por complicações como infecções sistêmicas, distúrbios hidroeletrólíticos etc.; sempre que possível, devem-se introduzir poupadores como a azatioprina e a ciclofosfamida. A plasmáfereze e a imunoglobulina intravenosa também levam a controle rápido, mas duram muito pouco. Pode-se solicitar acompanhamento com o pneumologista e o otorrinolaringologista, no caso de comprometimento

respiratório e de mucosas. As taxas de mortalidade giram em torno de 90%.

10.2.2 Penfigoides

Estas doenças bolhosas têm em comum a separação na zona da membrana basal, que é a transição entre a epiderme e a derme, sendo, então, bolhas de clivagem baixa. Também são autoimunes, e os alvos são proteínas transmembrânicas que mantêm a aderência entre as 2 camadas da pele. São doenças crônicas que requerem tratamento por longo prazo, o que aumenta a morbidade do quadro.

10.2.2.1 Penfigoide bolhoso

Doença bolhosa crônica muito associada a idosos, na qual surgem bolhas tensas e raramente lesões mucosas, tendo caráter relativamente benigno, já que os índices de mortalidade pela doença não são tão altos como nos pênfigos.

a) Epidemiologia

A idade de início é por volta de 65 anos, o que aumenta a dificuldade do tratamento, pois os idosos geralmente têm diversas comorbidades associadas; apesar disso, já houve relatos de penfigoide bolhoso em crianças. Não há predileção por sexo ou raça. A incidência é baixa, com taxas de um caso para cada 100.000 habitantes por ano.

b) Fisiopatologia

A origem do penfigoide bolhoso é autoimune, com formação de anticorpos IgG contra 2 proteínas transmembrânicas: BPAG 1 e BPAG 2.

A origem é autoimune, com a formação de anticorpos da classe IgG contra 2 proteínas transmembrânicas, denominadas BPAG 1 (230 quilodáltons) e BPAG 2 (180 quilodáltons). A primeira é um componente do hemidesmosomo, e a segunda é uma molécula de colágeno. Com a ligação dos autoanticorpos, ocorrem a ativação do complemento e o processo inflamatório com atração de leucócitos, entre eles os eosinófilos, que parecem ter papel importante no penfigoide bolhoso. Os anticorpos são, principalmente, da classe IgG. O desprendimento da epiderme para a formação da bolha ocorre, então, pela produção de proteases pelos leucócitos ativados e diretamente pela ligação dos anticorpos, impedindo o funcionamento normal das proteínas de ligação. Há relatos de indução de penfigoide bolhoso pelo uso de certas medicações: penicilamina, furosemida, ibuprofeno e outros anti-inflamatórios, captopril, e outros IECAs. Alguns estudos mostraram que pode haver associação a malignidades ocultas, mas alguns autores acreditam que esse é um viés epidemiológico, pois, nessa faixa etária, a incidência de neoplasias é maior do que na população geral.

c) Quadro clínico

Inicia-se por erupção aguda ou subaguda de bolhas tensas que se disseminam, podendo atingir qualquer segmento corpóreo. Em alguns pacientes, as bolhas surgem de lesões urticariformes persistentes, o que, muitas vezes, leva a erro

diagnóstico inicial. Como o teto da bolha é formado por toda a epiderme, são mais resistentes, levando a grandes lesões tensas; as que se rompem levam a áreas de erosão suscetíveis a infecções secundárias. O prurido é quase sempre associado e importante. Queda do estado geral é vista nos casos com lesões disseminadas. Como não há acantólise, não se encontra o sinal de Nikolsky comum aos pênfigos. As lesões resolvidas não costumam deixar cicatrizes persistentes. Lesões mucosas não ocorrem em mais do que 15 a 20% dos casos e, quando o fazem, são raras e fugazes, mas podem provocar a dificuldade de deglutição, comprometendo o estado nutricional dos idosos. Formas vegetantes, principalmente em áreas flexurais, já foram descritas na literatura científica, bem como algumas formas localizadas acometendo, por exemplo, apenas uma perna.

Figura 10.7 - Penfigoide bolhoso: bolhas tensas que permanecem intactas



d) Métodos diagnósticos

Além da união dos aspectos clínicos principais (idosos, bolhas tensas disseminadas, prurido e caráter crônico), para chegar ao diagnóstico, pode-se lançar mão do exame histopatológico, que mostra a clivagem baixa no nível da zona da membrana basal.

O conteúdo da bolha é intensamente inflamatório, e uma característica importante é a presença de eosinófilos.

O exame padrão-ouro é a imunofluorescência direta, que mostra um depósito de IgG e de complemento em padrão linear na área de transição entre a epiderme e a derme; isso também acontece em outras doenças bolhosas, como a epidermólise bolhosa adquirida, e, para a diferenciação, pode-se complementar o exame com a técnica de *salt-split skin*, na qual uma solução fisiológica separa a pele exatamente na lâmina lúcida, sendo então visualizado o depósito imunofluorescente no teto da pele separada (na epidermólise bolhosa, permanece no assoalho).

Exames mais específicos de biologia molecular (ELISA e *immunoblot*) podem demonstrar que os anticorpos são contra os antígenos específicos BP230 e BP180. O diagnóstico diferencial se dá diante dos pênfigos, principalmente o vulgar e paraneoplásico, pois ambos cursam com lesões mucosas, e também com outras doenças bolhosas subepidérmicas, como a dermatite herpetiforme, a epidermólise bolhosa adquirida (*salt-split skin*), o penfigoide cicatricial e o líquen plano bolhoso. Erupções bolhosas por farmacodermias podem mimetizar o penfigoide bolhoso, inclusive na histopatologia,

já que também podem ser encontrados eosnófilos; nesses casos, é fundamental a ajuda da imunofluorescência direta.

e) Tratamento

Casos leves podem ser tratados de forma mais conservadora, com tetraciclina 2 g/d (pelo poder anti-inflamatório), junto à niacinamida 1,5 a 2 g/d, além de corticosteroides tópicos de alta potência nas lesões. Há melhora parcial com essa abordagem, e muitos pacientes convivem bem com a doença, com a remissão podendo ser espontânea em meses ou anos. A vantagem é que esse tratamento não apresenta riscos de grandes efeitos colaterais. Casos severos merecem tratamento com corticoides sistêmicos, como a prednisona, inicialmente em altas doses (60 a 80 mg), e que é diminuída até a dose de manutenção de 10 a 20 mg/d; o que pesa contra é a morbidade do tratamento imunossupressor, principalmente nessa faixa etária, e esse fator pode até mesmo aumentar as taxas de mortalidade, já que a doença pode ter caráter indolente em muitos casos, sendo desnecessária a abordagem de risco. Cuidados gerais, como limpeza das feridas e uso de analgésicos, podem ser associados conforme a necessidade.

10.2.2.2 Dermatite herpetiforme

Também chamada de dermatite de Duhring-Brocq, a dermatite herpetiforme é uma doença bolhosa autoimune associada à doença celíaca.

Doença bolhosa autoimune associada à enteropatia sensível a glúten (doença celíaca) mediada por IgA. O nome vem do

aspecto clínico das lesões que se agrupam, mimetizando lesões de herpes. O prurido está presente na quase totalidade dos casos. O caráter crônico implica o tratamento de manutenção, principalmente com o ajuste da dieta livre de glúten.

a) Epidemiologia

Doença infrequente, com prevalência por volta de 10 casos para cada 100.000 habitantes. Há maior incidência em caucasianos, rara em asiáticos, negros e populações indígenas. É controversa a predileção pelo sexo masculino, com estudos mostrando taxas de 1,5:1 de homens sobre mulheres. Apesar de poder acometer qualquer idade, é mais comum em adultos jovens (dos 20 aos 30 anos).

b) Fisiopatologia

O evento inicial é o depósito de IgA na derme papilar, onde desencadeia reação imunológica inflamatória na qual há predomínio de neutrófilos; isso parece acontecer porque, na pele, também estão presentes enzimas denominadas de transglutaminases, semelhantes às encontradas na mucosa intestinal. Com isso, a dieta rica em glúten estimula uma reação autoimune contra essas enzimas intestinais e, paralelamente, ocorre o mesmo processo na pele. Há predisposição genética, pois a dermatite herpetiforme é mais frequente em pacientes com HLA-B8 e HLA-DR3.

c) Quadro clínico

A maioria dos pacientes chega ao consultório com queixa de crises recorrentes de prurido e lesões cutâneas, que podem ser pequenas placas eritematosas com vesículas que se

agrupam em um padrão herpético, distribuídas no tronco, nos joelhos e nos cotovelos (superfícies extensoras); devido às escoriações, podem estar presentes erosões lineares e crostas com infecção secundária. Lesões urticariformes também já foram descritas. As lesões mucosas orais e genitais são raras.

Apenas 10% dos pacientes manifestam sintomas de má absorção (diarreias, náuseas, dores abdominais) devido à enteropatia do glúten. Os demais 90% só são diagnosticados com exames mais invasivos (endoscópicos e/ou biópsia da mucosa intestinal). Nesses casos de acometimento intestinal, há risco maior para desenvolvimento de linfoma nesse mesmo órgão, e é necessário acompanhamento mais rigoroso. Também há maior associação a outras doenças autoimunes: miastenia *gravis*, anemia perniciosa e tireoidites.

Figura 10.8 - Dermatite herpetiforme com vesículas e pápulas escoriadas no dorso



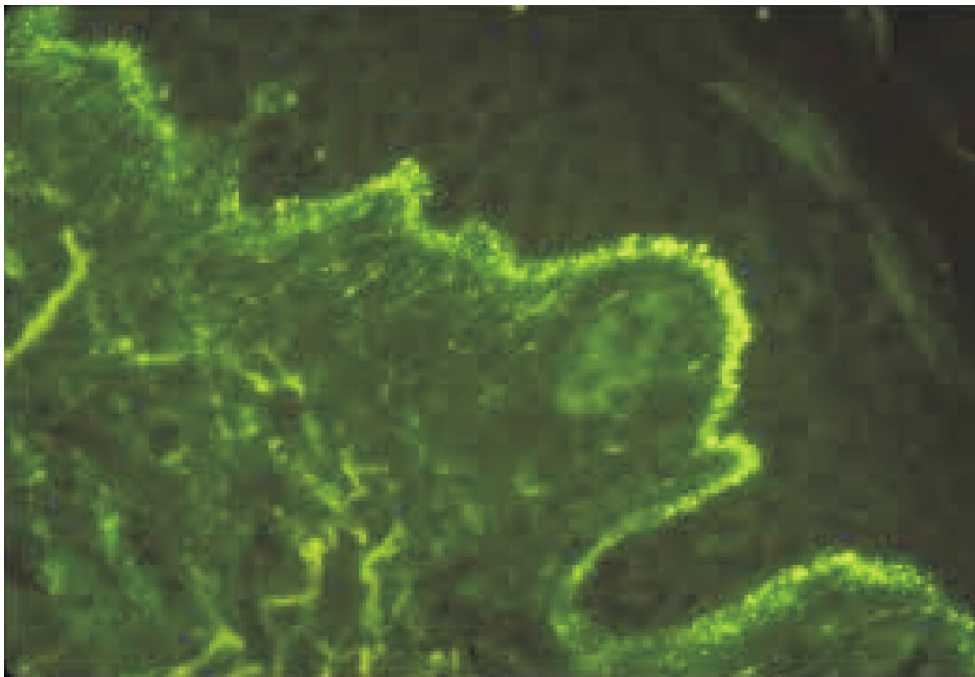
d) Métodos diagnósticos

A biópsia para exame anatomopatológico é fundamental, e os achados são de bolhas subepidérmicas associadas a infiltrado de neutrófilos, formando microabscessos na derme papilar.

Assim como na doença celíaca, podem ser encontrados anticorpos antigliadina e antiendomísio no sangue periférico, com sensibilidade de 70 a 80% (o segundo tem maior especificidade).

A imunofluorescência da pele perilesional mostra depósito granular de IgA na derme papilar, fornecendo o diagnóstico de certeza.

Figura 10.9 - Imunofluorescência com depósito de IgA nas papilas dérmicas



e) Diagnóstico diferencial

Dá-se, principalmente, com a dermatose por IgA linear, que é mais comum em crianças e se localiza mais nas flexuras. Outras doenças bolhosas, como pênfigos e penfigoide bolhoso, também são diferenciadas pelo exame anatomopatológico e pela imunofluorescência. Devido ao prurido, pode ser confundida com dermatite atópica e urticárias alérgicas. Alguns casos são erroneamente diagnosticados como escabiose, que dificilmente tem curso crônico e recorrente e não tem lesões bolhosas.

f) Tratamento

A terapêutica mais utilizada na dermatite herpetiforme é a dapsona, com respostas rápidas e espantosas.

Como medidas gerais, deve-se introduzir dieta livre de glúten, o que pode melhorar por si só muitos casos (até 80%, em alguns estudos). Dapsona é a terapêutica medicamentosa mais utilizada, com respostas rápidas e espantosas, às vezes servindo até como teste terapêutico; parece ter efeito inibitório sobre os neutrófilos. Seu principal efeito colateral é a hemólise, principalmente em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Os anti-histamínicos podem ser usados para controle do prurido (hidroxizina, loratadina etc.). O prognóstico é bom, mas a doença tende a ser persistente. Acompanhamento gastroenterológico é necessário para monitorizar possível surgimento de linfoma.

10.3 DOENÇAS DE VASOS E LESÕES ULCERADAS

Nesta parte serão abordadas, de forma dividida, as lesões inflamatórias e as vasculopatias circulatórias; nestas últimas, enquadram-se as ulceradas, que têm outros fatores causais além das afecções dos vasos.

10.3.1 Vasculites

O termo “vasculite” é muito vasto e impreciso, pois nele são enquadradas diversas patologias que não têm aspectos em comum. Até mesmo em termos de classificação, alguns autores adotam a divisão topográfica (vasculite de pequenos, médios e grandes vasos), enquanto outros preferem a óptica da patologia (vasculite granulomatosa, vasculite leucocitoclástica, vasculite linfocítica etc.). Em termos cutâneos, as vasculites podem manifestar-se com diversos tipos de lesões, uma verdadeira “torre de Babel”; classicamente, associam-se a lesões necrosantes e púrpuras palpáveis. Como o tema é confuso, serão abordadas as principais entidades separadamente.

10.3.1.1 Síndrome de Churg-Strauss

1. Sinonímia: vasculite granulomatosa alérgica. Uma afecção sistêmica que cursa com asma, infiltrados pulmonares transitórios, eosinofilia e vasculite em qualquer órgão. É uma doença dinâmica que passa por 3 fases distintas, o que dificulta o diagnóstico. Enquadra-se no grupo das vasculites granulomatosas, afetando pequenos e médios vasos; granulomatose com poliangiite eosinofílica;

2. Epidemiologia: por ser uma doença rara e de diagnóstico nem sempre fácil, tem-se baixa incidência, com alguns estudos mostrando algo em torno de 2 a 3 casos para cada 1.000.000 de habitantes. Parece haver predomínio em mulheres, em proporções de até 4:1 em alguns estudos. Além disso, pode acometer qualquer idade, mas a faixa mais comum é de adultos na meia-idade (50 anos). Não há predileção racial;

3. Fisiopatologia: ainda é desconhecida, mas acredita-se em uma reação de hipersensibilidade com uma resposta granulomatosa associada;

4. Quadro clínico: clinicamente, pode-se dividi-la em 3 fases, que acabam se sobrepondo. Primeiramente, ocorrem as manifestações alérgicas com asma e rinite; podem durar de meses a anos, e o diagnóstico nessa fase é muito improvável, pois são semelhantes às reações alérgicas mais comuns. Posteriormente, inicia-se a fase de hipereosinofilia, na qual ocorrem infiltrados, na maioria transitórios, de eosinófilos em diversos tecidos, como pulmões (lembra a síndrome de Löffler) e trato gastrointestinal; paralelamente, pode haver sintomas de inflamação sistêmica (febre, adinamia, perda ponderal) e encontra-se eosinofilia marcante ao hemograma. Por último, inicia-se a fase de vasculite, na qual qualquer órgão pode ser acometido, mas os mais incidentes são coração (dor precordial e arritmias – as lesões cardíacas são a causa de óbito em 40% dos doentes), pulmões (dor pleurítica, tosse e dispneia), rins (glomerulonefrite com hematúria e proteinúria) e sistema nervoso central (isquemia, neuropatias periféricas e alterações visuais). As lesões cutâneas ocorrem em 50% dos casos, e podem simular a urticária (sendo menos fugazes do que a urticária comum), eritema multiforme com lesões “em alvo”, púrpuras palpáveis e *livedo reticularis*;

5. Métodos diagnósticos: como exames gerais iniciais, podem-se solicitar o hemograma (pode cursar com leucocitose e eosinofilia com mais de 10%) e a VHS, que costuma estar bem elevada. O FAN e o fator reumatoide podem ser positivos em títulos baixos (achado inespecífico). Devem-se avaliar a função renal e a proteinúria (creatinina, urina I e proteinúria de

24 horas) e monitorizar o coração (eletrocardiograma). Contudo, o diagnóstico definitivo só é possível com a biópsia, sendo os locais mais realizados a pele e o tecido renal; deve-se encontrar vasculite de pequenos vasos com granulomas e eosinófilos. O diagnóstico diferencial depende da fase de acometimento: asma alérgica e rinite na primeira; síndromes hipereosinofílicas (toxocaríase, síndrome de Löffler etc.) na segunda; e as vasculites na terceira (granulomatose de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein etc.). A presença de 4 ou mais dos critérios a seguir tem sensibilidade de 85% e especificidade de 99% para granulomatose com poliangiite:

- a) Asma;
- b) Eosinofilia em sangue periférico > 10%;
- c) Mono ou polineuropatia;
- d) Infiltrado pulmonar não fixo em radiografia de tórax;
- e) Alterações de seios paranasais;
- f) Biópsia com presença de eosinófilos extravasculares.

6. Tratamento: os pacientes respondem rapidamente à instituição dos corticosteroides, e essas drogas reduziram bastante a mortalidade da doença (de 50 para menos de 20%). A droga mais usada é a prednisona, na dose de 1 a 2 mg/kg, dependendo da gravidade dos sintomas – em casos graves, como hemorragia difusa alveolar ou glomerulonefrite rapidamente progressiva, utiliza-se pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/d, IV, por 3 dias consecutivos, e posteriormente manutenção com prednisona. Com a melhora, é possível fazer o desmame, mas costuma haver recidiva em alguns pacientes, principalmente dos sintomas respiratórios, e nesses casos devem ser mantidas doses pequenas em dias alternados, por períodos mais longos. No caso de não haver resposta a esse tratamento inicial, deve-se lançar mão da ciclofosfamida, que também é um potente imunossupressor. Outra opção como poupador de corticoide é o metotrexato. Recentemente, houve relatos de melhora com infliximabe e etanercepte, inibidores do fator de necrose tumoral.

10.3.1.2 Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener combina o acometimento de vias respiratórias altas e baixas com o comprometimento renal.

- 1. Sinonímia:** granulomatose com poliangiite;
- 2. Definição:** rara vasculite multissistêmica, que, no entanto, combina principalmente o acometimento de vias respiratórias altas e baixas com o comprometimento renal, ambos com inflamação do tipo granulomatosa;
- 3. Epidemiologia:** tem incidência maior do que a síndrome de Churg-Strauss, com cerca de 9 casos para cada 1.000.000 de habitantes (alguns estudos norte-americanos mostraram incidência de 30 casos/1.000.000). Também parece haver leve predomínio nos homens, com taxas de 1,5:1. É mais comum na raça branca caucasiana e rara em negros, porém, nestes, o tratamento é mais difícil. A idade de acometimento varia entre 35 e 55 anos, mas pode ocorrer também nos extremos (crianças e idosos);
- 4. Fisiopatologia:** desconhecida. A hipótese mais aceita é a de reação autoimune com formação de autoanticorpos contra proteínas citoplasmáticas de neutrófilos (c-ANCA), que desencadeiam a inflamação no endotélio vascular. Não se comprovou nenhuma ligação genética. Agentes infecciosos são implicados, pois há relatos de melhora com antibióticos (sulfametoxazol-trimetoprima);
- 5. Quadro clínico:** normalmente, o paciente abre o quadro com a inflamação das vias aéreas superiores, simulando sinusite bacteriana. A diferença está na coriza sanguinolenta e na falta de resposta à antibioticoterapia. Com a progressão para vias aéreas inferiores, o paciente passa a apresentar tosse, dispneia e hemoptise. Paralelamente, pode iniciar o comprometimento renal (glomerulonefrite rapidamente progressiva associada ao ANCA), que clinicamente se manifesta com oligúria e hematúria. A mononeurite multiplex, acometimento isolado de alguns troncos nervosos, também resulta da vasculite de

pequenos vasos. Sintomas gerais de inflamação sistêmica também acompanham o quadro: febre, adinamia, inapetência e perda de peso. As lesões de pele podem ocorrer em até 50% dos casos, e em 13% são as primeiras manifestações com indícios da vasculite. As lesões são variáveis e inespecíficas: nódulos eritematosos, púrpuras palpáveis, ulcerações e outras mais; costumam predominar nos membros inferiores. Lesões mucosas são raras, porém clássicas (hiperplasia gengival “em morango”). Pacientes com lesões cutâneas têm maior predisposição de acometimento renal;

6. Métodos diagnósticos: pode-se chegar ao diagnóstico pelos aspectos clínicos, que reúnem quadro de acometimento respiratório alto e baixo, com acometimento renal e lesões cutâneas sugestivas de vasculite; no entanto, nem sempre todos os sinais e sintomas estão presentes. Nesses casos, a confirmação pode ser dada pelo c-ANCA, um exame com sensibilidade e especificidade por volta de 90%; o p-ANCA pode ser positivo a uma menor proporção (25%). Os exames gerais mostram um processo inflamatório crônico: leucocitose no hemograma, aumento de VHS e PCR, anemia de doença crônica etc. A avaliação renal pela creatinina e pela urina também é importante no acompanhamento. Infiltrados pulmonares inespecíficos podem representar a inflamação granulomatosa no parênquima desse órgão. Muitos autores consideram que o diagnóstico só vem com a biópsia e o exame anatomopatológico; no caso da pele, o exame é inespecífico (mostra vasculite leucocitoclástica); exames de tecido renal e pulmonar têm maior significância para o diagnóstico;

7. Classificação do American College of Rheumatology:

- a) Poliangiite granulomatosa – 4 alterações:
- b) Sedimento urinário anormal;
- c) Radiografia pulmonar com nódulos ou cavidades ou infiltrado fixo;
- d) Úlcera oral/nasal;
- e) Biópsia vascular com granuloma;
- f) Positividade de 2 entre os 4 itens; sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92%.

8. Tratamento: deve ser agressivo nos casos com acometimento pulmonar e/ou renal, pois estes são potencialmente fatais. São igualmente eficazes a prednisona na dose de 1 mg/kg e a ciclofosfamida, esta mantida por mais tempo, enquanto a primeira é diminuída. Azatioprina e metotrexato também são opções como poupadores de corticoide. Há relatos anedóticos de melhora com sulfametoxazol-trimetoprima. Mais recentemente, os casos resistentes foram tratados com infliximabe e tiveram boa resposta. São preditores de resistência ao tratamento: raça negra, sexo feminino, acometimento renal severo. Com o advento da terapia imunossupressora, as mortes diminuíram consideravelmente, e hoje a principal causa de óbito são complicações pelas medicações imunossupressoras.

10.3.1.3 Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma vasculite leucocitoclástica mediada por IgA que acomete principalmente crianças e combina manifestações de pele, renais e digestivas.

1. Sinonímia: púrpura anafilactoide. Vasculite leucocitoclástica mediada por IgA que acomete principalmente crianças e combina manifestações de 3 sistemas: pele (100% dos casos), renal (45%) e digestivo (35 a 85%);

2. Epidemiologia: como a maioria das vasculites, não é tão frequente, e estudos norte-americanos mostraram taxas de 20 casos para cada 100.000 habitantes. Mais prevalente em crianças, sendo o pico por volta de 6 anos (de 4 a 11), entretanto pode acometer qualquer idade; há predominância no sexo masculino, com a relação de 2:1. Os surtos são mais

frequentes na primavera. Não há estudos que comprovem alguma predileção racial;

3. Fisiopatologia: como há envolvimento com IgA, acredita-se que o evento inicial seja desencadeado nas mucosas; as hipóteses formuladas referem-se a agentes infecciosos, pois alguns estudos mostraram incidência de quase 70% de infecções respiratórias altas prévias, principalmente estreptocócicas do tipo beta-hemolítico. No entanto, não se podem descartar medicações usadas para tratar esses pacientes (anti-inflamatórios, antibióticos – penicilina –, antipiréticos, antígenos alimentares como leite, ovos e nozes etc.). Independentemente do agente desencadeante, causa o depósito de IgA que pode ser encontrado nos vasos da pele ou dos rins, responsável pelo desencadeamento do processo inflamatório com a participação de neutrófilos, que leva à leucocitoclasia (necrose da parede do vaso, deixando restos de debris de poeira nuclear);

4. Quadro clínico: os pacientes têm, como manifestação inicial, lesões purpúricas palpáveis (não desaparecem à digitopressão), e algumas evoluem com necrose central, deixando crostas hemáticas encimadas; costumam aparecer em surtos de lesões semelhantes entre si, que demoram a cicatrizar, deixando o quadro polimórfico. Podem surgir em qualquer região, mas o predomínio é nos membros inferiores. Aliado ao quadro cutâneo, o paciente costuma relatar artralguas inespecíficas, dores abdominais e escurecimento da urina. Isso porque o quadro inflamatório vascular pode acometer o trato digestivo, levando a necrose das vísceras, com eventual perfuração e/ou hemorragia digestiva, e o sistema renal, ocasionando a síndrome nefrítica devido à glomerulonefrite por depósito de IgA;

5. Métodos diagnósticos: nos exames gerais, pode haver alteração do hemograma (com leucocitose e neutrofilia), aumento de VHS e PCR. A urina I mostra hematúria e proteinúria, sendo a última mais bem quantificada pela urina de 24 horas. É importante monitorizar a função renal por meio de ureia e creatinina. O anticorpo antiestreptolisina O pode estar

positivo em 50% dos casos. Nos casos graves, com proteinúria maior do que 3,5 g/d, deve-se realizar a biópsia renal, e o tecido pode servir para a imunofluorescência direta, que mostrará o depósito de IgA. Isso também pode ser realizado nas lesões de pele em que o mesmo depósito pode ser encontrado; além disso, o exame anatomopatológico mostra a necrose fibrinoide da parede dos vasos e a leucocitoclasia. O diagnóstico diferencial inclui toda a gama de vasculites de pequenos e médios vasos com comprometimento sistêmico;

6. Critérios do American College of Rheumatology para a classificação da vasculite por IgA: a presença de 2 ou mais desses critérios tem sensibilidade de 87,1% e especificidade de 87,7%:

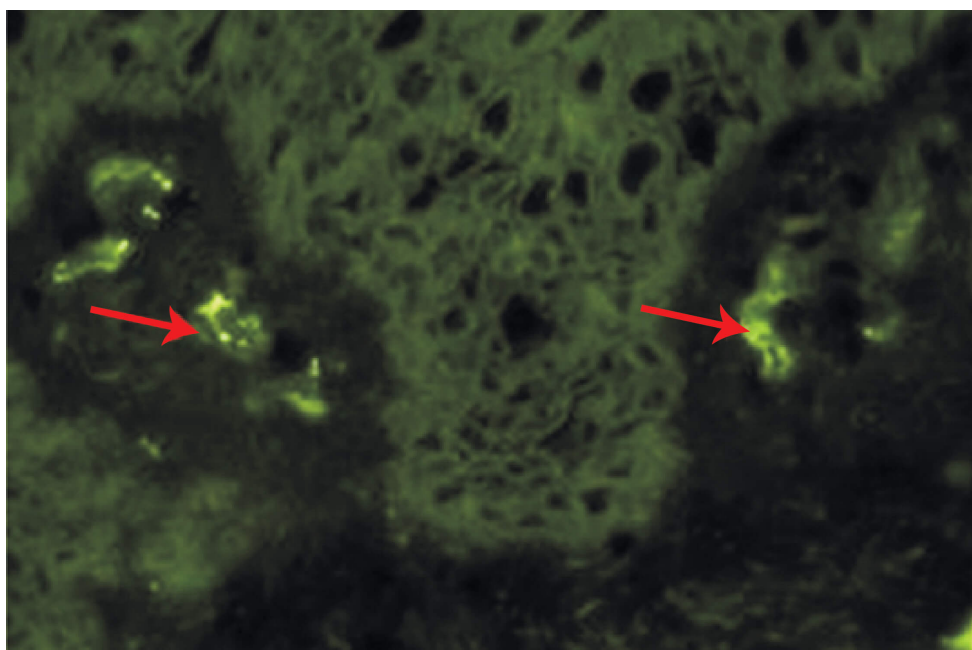
- a) Púrpura palpável, não relacionada à plaquetopenia;
- b) Início da doença até 20 anos de idade;
- c) Angina abdominal caracterizada por dor abdominal difusa que piora após alimentação ou diagnóstico de isquemia intestinal;
- d) Biópsia com alterações histológicas com granulócitos em parede de arteríolas ou vênulas.

7. Critérios do European League Against Rheumatism e da Paediatric Rheumatology European Society para classificação da vasculite por IgA em crianças: púrpura palpável (obrigatória) associada a pelo menos 1 dos critérios a seguir:

- a) Dor abdominal difusa;
- b) Biópsia com depósito predominante de IgA;
- c) Artrite ou artralgia;
- d) Acometimento renal – hematúria e/ou proteinúria.

8. Tratamento: a maioria tem doença benigna e autolimitada, sendo os sintomas leves tratados com anti-inflamatórios e analgésicos. A grande preocupação está nos casos que apresentam grave comprometimento renal, e, nesses, devem-se usar corticosteroides e outros imunossupressores (ciclofosfamida e azatioprina) para evitar a falência renal aguda (importante causa de morte) ou crônica devido às sequelas deixadas pela doença.

Figura 10.10 - Imunofluorescência: púrpura de Henoch-Schönlein (depósito de IgA na parede dos vasos dérmicos)



10.3.1.4 Vasculites de hipersensibilidade

- 1. Sinonímia:** vasculite alérgica ou de hipersensibilidade. Engloba todas as reações alérgicas do tipo III de Gell-Coombs, nas quais imunocomplexos são formados e se depositam nas paredes dos capilares e das vênulas, levando ao processo inflamatório que culmina com a vasculite leucocitoclástica; de certa forma, a púrpura de Henoch-Schönlein tem essa mesma fisiopatologia, porém é vista por muitos autores como uma entidade separada devido às diversas particularidades clínicas;
- 2. Epidemiologia:** devido às inúmeras associações causais, acaba sendo uma entidade relativamente frequente, englobando casos restritos à pele e com manifestações sistêmicas. Não existem estudos concretos que mostrem sua real incidência. Sabe-se que não há predileção por sexo e pode acometer desde crianças, quando está associada comumente a infecções, até idosos, devido à gama de interações medicamentosas;

3. Fisiopatologia: são diversos os agentes causais já implicados – infecções virais (hepatites B – poliarterite nodosa – e C – vasculite crioglobulinêmica –, herpes – vasculite cerebral –, HIV, citomegalovírus etc.), bacterianas (Streptococcus, micobactérias etc.), fungos, antígenos tumorais (linfomas, mielomas etc.), doenças autoimunes (lúpus, artrite reumatoide, dermatomiosite ou doenças inflamatórias intestinais), drogas (anti-inflamatórios, antibióticos, fenitoína ou IECA) e alimentos (corantes e conservantes). Esses desencadeadores promovem a formação de complexos antígeno-anticorpo que depositarão ao nível subendotelial da parede dos microvasos; aí se inicia toda a cadeia inflamatória, que culmina com a necrose da parede vascular do tipo leucocitoclástica, mediada principalmente por neutrófilos, mas com a participação de linfócitos e mastócitos, dependendo do evento desencadeante. Em cerca de 30 a 50% dos pacientes, não é encontrada nenhuma causa específica (assim, são enquadrados como manifestação idiopática);

4. Quadro clínico: a presença de lesões purpúricas palpáveis é, sem dúvida, a maior e mais característica manifestação cutânea. Costumam estar associadas a lesões papulosas, nodulares e necróticas, o que caracteriza quadro polimórfico. Podem surgir em qualquer região de forma simétrica, porém o predomínio é nos membros inferiores. Muitos pacientes podem ter o quadro restrito à pele, porém são possíveis manifestações sistêmicas (articulares, digestivas, renais e respiratórias) e, também, as manifestações da doença de base, quando houver. O teste de Rumpel-Leede (“prova do laço”) é positivo;

5. Métodos diagnósticos: de acordo com a história clínica, deve-se criteriosamente requisitar os exames gerais; solicitações sem fundamento e “às escuras” não levam à elucidação diagnóstica. Os objetivos são o encontro de alterações sistêmicas e a descoberta da causa-base. Pode haver alterações inespecíficas no hemograma, urina I e bioquímica (principalmente a função renal). Dos exames sorológicos, o mais relevante seria o FAN, para descartar doenças reumatológicas. A eletroforese de proteínas também é

importante para descartar gamopatias. Atenção deve ser dada à possibilidade de hemorragias do trato digestivo. A biópsia das lesões de pele mostra necrose fibrinoide da parede dos vasos e leucocitoclasia. O diagnóstico diferencial inclui todas as vasculites de pequenos vasos já abordadas. Outros diferenciais são quadros embólicos (sépticos, colesterol), amiloidose sistêmica e púrpuras hemorrágicas. A biópsia demonstra vasculites leucocitoclásticas em vênula pós-capilar e depósito de imunocomplexo (IgM, IgG e C3) na parede dos vasos;

6. Tratamento: sem dúvida, o mais importante é descobrir a causa-base e tratá-la, o que por si só leva à resolução do quadro cutâneo. Os casos em que ocorre comprometimento sistêmico podem necessitar de corticoides orais, o que, por outro lado, pode mascarar a causa. Na medida do possível, deve-se evitá-los. A colchicina teve boa resposta em alguns estudos isolados. Outros imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida) podem ser usados nos casos recorrentes idiopáticos. Medicacões sintomáticas e medidas como meias elásticas e elevação das pernas são úteis. Em casos de vasculites induzidas por drogas, é importante suspender os medicamentos desencadeantes. Em forma mais intensa, utilizam-se corticoides e plasmaférese (deter o processo e diminuir a carga antigênica).

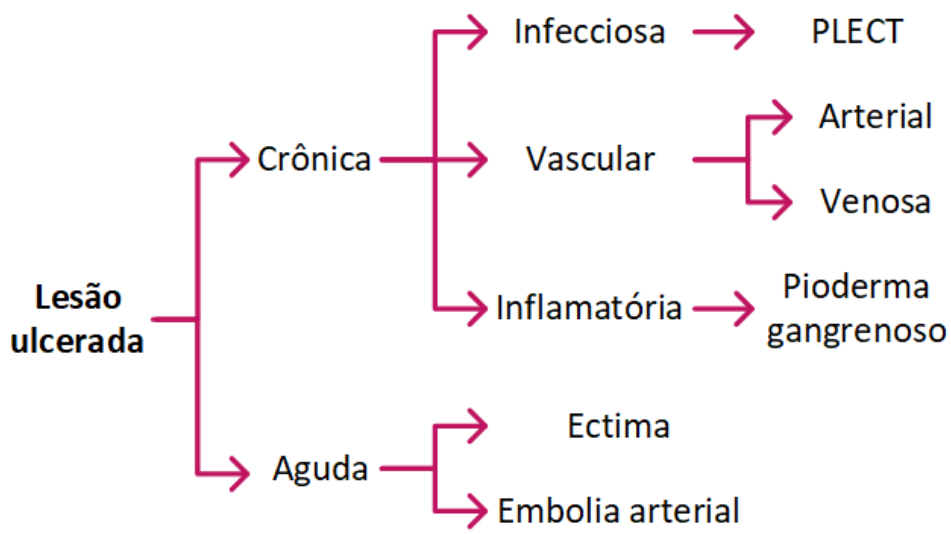
Figura 10.11 - Paciente em uso de anti-inflamatório apresentou erupção com púrpuras palpáveis e áreas de necrose nas pernas, além de comprometimento renal (vasculite de hipersensibilidade)



10.3.2 Lesões ulceradas

Trata-se de outro subgrupo de doenças em que o diagnóstico é uma verdadeira “caixa de Pandora”, pois são diversas as etiologias, variando desde lesões vasculares, passando por úlceras de origem inflamatória/infecciosa e culminando com os carcinomas cutâneos. A abordagem clínica holística, tentando enquadrar a úlcera no contexto geral do paciente, encaminha ao diagnóstico correto. Os casos arrastados e inconclusivos, que geralmente não respondem aos diversos tratamentos empregados, muitas vezes necessitam de biópsia, que acaba levando à elucidação do quadro. A seguir, serão abordadas as principais síndromes ulcerosas não neoplásicas.

Figura 10.12 - Lesões ulceradas



Legenda: Paracoccidiodomicose, Leishmaniose, Esporotricose, Cromomicose e Tuberculose verrucosa (PLECT).

10.3.2.1 Úlcera venosa crônica

A úlcera venosa é resultado de um processo inflamatório crônico causado pela hipertensão no sistema venoso dos

membros inferiores que, por sua vez, resulta em alterações cutâneas chamadas dermatoescleroses, caracterizadas por edema, endurecimento e escurecimento do terço inferior das pernas.

1. Epidemiologia: a incidência da insuficiência venosa com a formação de varizes é bem alta, chegando a 60% da população em alguns estudos; felizmente, apenas uma pequena parcela chega a desenvolver a úlcera, 0,7% (700/100.000 habitantes). Mesmo assim, devido à morbidade do quadro, esses números são representativos para a sociedade como um todo. A prevalência do problema aumenta com a idade, e ele é de 2 a 3 vezes mais frequente nas mulheres. Também é maior a frequência em países desenvolvidos industrializados, devido ao estilo de vida sedentário. Não há predileção racial comprovada por estudos;

2. Fisiopatologia: com a hipertensão venosa, ocorre o extravasamento de proteínas (albumina, fibrinogênio etc.) e elementos celulares (hemácias) que acabam se depositando na derme e desencadeando fenômenos inflamatórios. Além disso, a estase venosa diminui o *clearance* de subprodutos do metabolismo celular, o que, de certa forma, prejudica o processo normal de cicatrização. No caso das úlceras venosas, o problema de retorno está concentrado mais no plexo superficial (somente uma minoria é relacionada com trombose venosa profunda e/ou insuficiência valvar);

3. Quadro clínico: as manifestações iniciais são da dermatite de estase, que reúne alguns achados, como edema, placas eritematosas com ou sem exsudação, dermatoesclerose (fibrose logo acima do tornozelo e que dá um aspecto de estrangulamento do membro) e dermatite ocre (manchas acastanhadas pela deposição de hemossiderina).

Normalmente, essa é a base para o desenvolvimento da úlcera, que geralmente se inicia após trauma/ferimento que não sofre cicatrização normal. A lesão ulcerada deve ter as bordas bem definidas, porém não elevadas, o fundo granuloso, de cor hemorrágica (pode ter, às vezes, camadas de fibrina com

coloração amarelada), e o tamanho varia de poucos a vários centímetros (as menores tendem a ser mais dolorosas). A localização medial é muito favorável à origem venosa. Quanto às complicações, as mais frequentes são a infecção secundária (o fundo apresenta-se mais purulento e a borda mais eritematosa) e a malignização, evento que recebe o nome de úlcera de Marjolin. Alguns autores relatam aspectos clínicos a favor da transformação de úlcera venosa em carcinoma (normalmente, espinocelular);

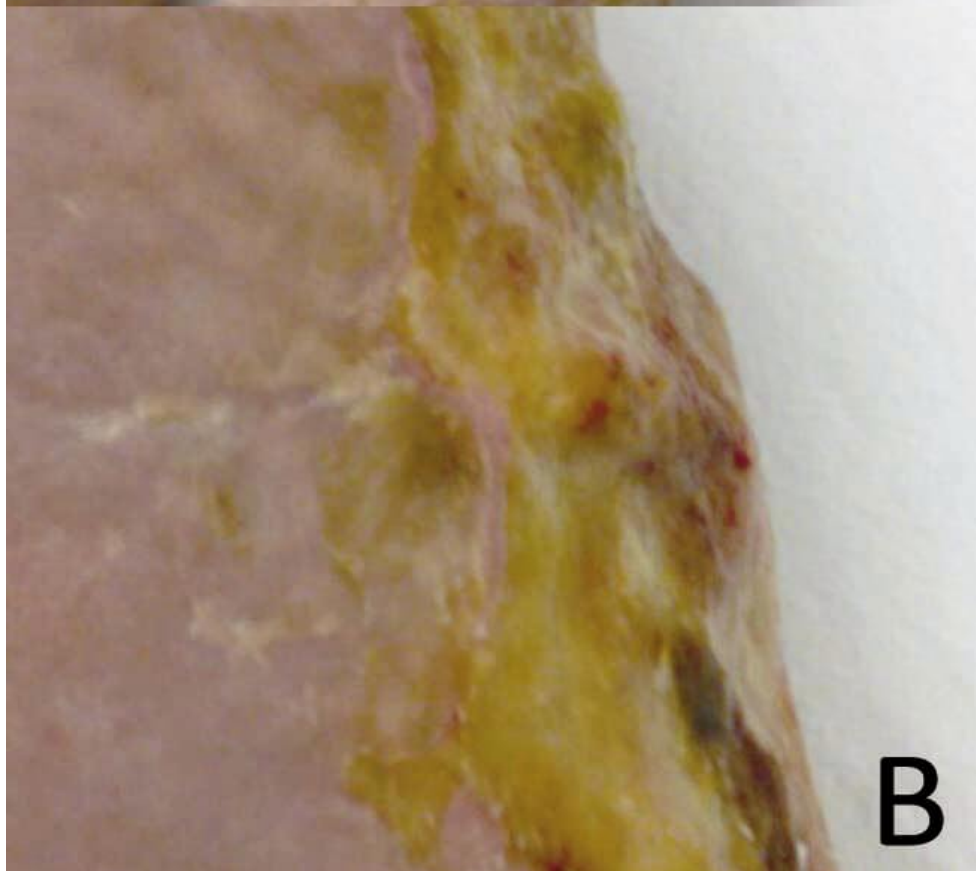
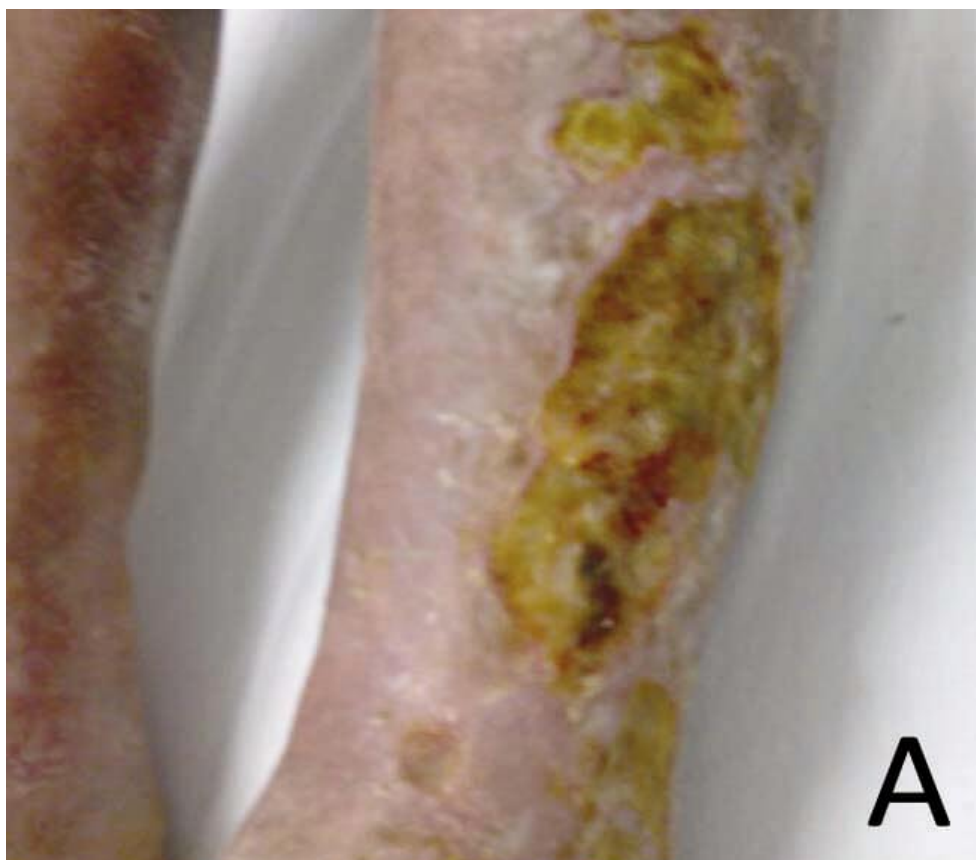
4. Métodos diagnósticos: clinicamente, a úlcera crônica, em especial, quando medial, sobre uma base de dermatite de estase leva ao diagnóstico sem grandes problemas. Alguns casos duvidosos merecem estudo ultrassonográfico do sistema venoso profundo (dopplerfluxometria), que também pode ser útil no planejamento do tratamento cirúrgico. Casos suspeitos de carcinoma merecem investigação invasiva com exame anatomopatológico (de preferência com biópsias múltiplas em pelo menos 5 pontos). Nos exames gerais, é importante descartar *diabetes mellitus* e avaliar o estado nutricional do paciente: hemoglobina, proteínas total e frações (para aferir a albumina). O diagnóstico diferencial é feito com úlceras arteriais, úlceras neuropáticas, pioderma gangrenoso, úlceras de origem infecciosa, carcinomas basocelular e espinocelular;

5. Tratamento: do ponto de vista clínico, os cuidados com as feridas são feitos com lavagens frequentes com soro fisiológico e manutenção de curativos oclusivos (filmes de celulose, de poliuretano etc.), para que a umidade permita melhor cicatrização. Atenção deve ser dada à infecção secundária, que pode ser tratada com antibióticos tópicos (como sulfadiazina de prata) ou sistêmicos (betalactâmicos). O tratamento cirúrgico pode ser empregado na correção das varizes e das úlceras, com cuidados locais (debridamento de tecidos desvitalizados) e enxertia das lesões que apresentam dificuldade de fechamento. O debridamento químico também é uma opção em casos mais leves e pode ser feito com pomadas que contenham enzimas proteolíticas, como a colagenase. Mesmo sem estudos baseados em evidência, sabe-se pela prática clínica que o

melhor tratamento é o uso da bota de Unna, enfaixamento no qual a atadura é embebida em pasta líquida aquecida e que com o resfriamento acaba endurecendo (semelhante ao processo de gesso na Ortopedia) e melhora o retorno venoso pela compressão que ela oferece; é um método oclusivo que não pode ser realizado em úlceras infectadas e nas arteriais.

Alguns achados clínicos que levam à suspeita de surgimento de carcinoma espinocelular em úlcera crônica são: granulação anormal no fundo da úlcera; áreas de crescimento com aspecto de tumoração na lesão; dor fora do comum para lesão grande; sangramento sem evento traumático.

Figura 10.13 - Úlcera venosa crônica



Legenda: (A) úlcera extensa, com fundo fibrinoso e bordas irregulares no membro inferior esquerdo; (B) possível área de transformação maligna.

10.3.2.2 Úlceras de insuficiência arterial

As úlceras por insuficiência arterial surgem pelo desenvolvimento da aterosclerose, portanto estão associadas aos fatores de risco classicamente conhecidos (hipertensão, tabagismo, diabetes etc.). Sua importância reside no fato de ser um sinal de comprometimento arterial difuso, incluindo órgãos nobres como o coração, o sistema nervoso central e os rins. Podem vir acompanhadas de manifestações agudas, associadas a fenômenos embólicos da placa de ateroma e que, em geral, são catastróficas, podendo levar à perda de um membro.

- 1. Epidemiologia:** a aterosclerose é uma doença frequente, que pode atingir grande parcela da população, entretanto a manifestação cutânea dessa disfunção arterial não é tão comum e está relacionada à insuficiência arterial periférica que pode ocorrer em até 10% dos pacientes com aterosclerose. A incidência maior se dá após a meia-idade e é mais vista em homens. O mecanismo de formação da placa de ateroma está além do nosso foco dermatológico; vale citar, aqui, como coadjuvantes na etiopatogenia das manifestações cutâneas, os fenômenos embólicos a partir da placa, que provocam pequenas áreas de infarto e necrose da pele (lesão ulcerada); além disso, há alteração da microvasculatura com obstrução luminal de vênulas e arteríolas (principalmente em diabéticos);
- 2. Fisiopatologia:** sem dúvida, o maior fator de risco é o diabetes mellitus, seguido do tabagismo, e obviamente é pior quando ambos estão associados; dislipidemias, hipertensão arterial, estresse e sedentarismo também têm parcelas de contribuição;
- 3. Quadro clínico:** clinicamente, o paciente tem história de dor à deambulação que melhora ao repouso (quadro denominado

claudicação intermitente). Ao exame físico, os pulsos estão diminuídos nos territórios irrigados por artérias com o lúmen reduzido. Ao exame dermatológico, a pele apresenta-se fria, pálida e, às vezes, cianótica. Nos diabéticos com microangiopatias, pode haver placas eritematosas que se assemelham aos eczemas e à erisipela. Com relação às úlceras, podem surgir por 2 meios, que estão demonstrados no Quadro 10.2;

4. Métodos diagnósticos: os exames gerais são solicitados para controle dos fatores de risco, como diabetes e dislipidemia. Exames de imagem não invasivos (ultrassonografia com dopplerfluxometria) são solicitados inicialmente para averiguar o fluxo arterial; se forem necessários exames mais aprofundados, a arteriografia é o padrão-ouro e pode inclusive auxiliar no planejamento cirúrgico (*bypass*). A biópsia para exame anatomopatológico não é indicada, pois apresenta apenas achados inespecíficos;

5. Tratamento: a higiene adequada e os cuidados locais são importantes para evitar a infecção das úlceras. Deve-se adotar a prática de exercícios que aumentem a circulação colateral e encorajar os pacientes a abandonar o tabagismo. Evitar curativos compressivos como a bota de Unna, pois diminuem a irrigação arterial. Medicções como a pentoxifilina têm propriedades reológicas (diminuem a viscosidade do sangue) que aumentam o fluxo local. A melhora completa só é obtida após restabelecer o fluxo normal com a cirurgia vascular.

Quadro 10.2 - Meios de surgimento das úlceras

Lesões agudas	Provenientes de embolias das placas ateromatosas que levam ao infarto agudo de um segmento da pele; clinicamente, iniciam-se como nódulo ou placa de consistência mais endurecida e dolorida à palpação; com a piora da isquemia, ocorre a necrose, com formação da úlcera no centro da lesão inicial
Lesões crônicas	Mais relacionadas com a microangiopatia, têm surgimento desencadeado por trauma ou infecção, levando à úlcera rasa, de bordas duras e fundo limpo, além de muito dolorida ao toque; predomina no maléolo lateral, e a sintomatologia é aliviada com o membro mantido na posição ortostática (pé para baixo)

Figura 10.14 - Úlcera de insuficiência arterial: necrose central, bordas irregulares e halo eritematoso perilesional



10.3.3 Úlceras infecciosas

Nesta parte, não serão abordadas lesões crônicas causadas por micro-organismos, muitos dos quais já foram vistos em outros capítulos (PLECTs, como leishmaniose e esporotricose); logo, merecem considerações especiais o ectima e a tuberculose.

10.3.3.1 Ectima

São ulcerações cutâneas causadas por bactérias, havendo 2 subtipos: o ectima clássico e o ectima gangrenoso. Ambos podem ter evolução rápida e devastadora em alguns casos, levando, inclusive, a amputações das áreas atingidas.

a) Ectima clássico

É a apresentação mais comum e, na verdade, representa a evolução de um impetigo que acaba se aprofundando na derme, gerando a lesão ulcerada:

1. Epidemiologia: estudos epidemiológicos sobre o tema são raros, e fica difícil estimar sua incidência precisamente. Sabe-se que é mais comum entre crianças e idosos (como as demais piodermites) e não tem predileção por sexo ou raça;

2. Fisiopatologia: o agente implicado é o *Streptococcus beta-hemolítico* do grupo A, e o quadro inicial é impetigo simples, que com a evolução passa por aprofundamento em direção às camadas mais profundas da pele, o que caracteriza ulceração; os fatores predisponentes para essa forma mais invasiva podem ser por parte do hospedeiro (que não é capaz de conter o avanço da colônia de bactérias) ou por cepas mais virulentas, com enzimas proteolíticas mais eficazes. História de trauma prévio ou estado de imunossupressão podem estar presentes;

3. Quadro clínico: o início se dá com pequena pápula de impetigo que aumenta em extensão e profundidade, gerando a úlcera, que pode chegar a 4 cm de tamanho. O fundo pode ser purulento ou com crostas melicéricas, e a borda, eritematosa com sinais flogísticos. Adenopatia satélite é frequente. A dor na lesão costuma ser o sintoma associado. A resolução da lesão deixa cicatrizes permanentes. Raramente são vistos sintomas sistêmicos. As complicações locais, como celulite, osteomielite e amputação, são mais comuns em imunossuprimidos e diabéticos. Outra complicação frequente é a glomerulonefrite pós-estreptocócica;

4. Métodos diagnósticos: a suspeita clínica pode ser confirmada com bacterioscopia e cultura da lesão, e ambas devem apontar o agente etiológico (*Streptococcus*). A biópsia para exame anatomopatológico raramente é necessária, e seus achados são inespecíficos (necrose na derme com infiltrado neutrofílico). O diagnóstico diferencial se faz principalmente com pioderma gangrenoso, sendo este um diagnóstico de

exclusão após a investigação bacteriológica da lesão. Outras lesões ulceradas costumam ter evolução mais arrastada e têm, também, exames anatomopatológicos mais característicos;

5. Tratamento: a resposta à antibioticoterapia é rápida, sendo frequentemente empregada na forma oral (amoxicilina ou cefalexina) com cobertura para cocos Gram positivos. A associação a pomadas antibióticas pode acelerar o processo de cura. É importante a remoção gentil de crostas e tecidos desvitalizados, que são potenciais focos de infecção. A duração do tratamento é longa (21 dias).

Figura 10.15 - Ectima: lesão ulcerocrostosa na perna



b) Ectima gangrenoso

Infecção cutânea incomum causada pela *Pseudomonas aeruginosa*, associada a estados de imunossupressão que permitem bacteriemia do agente (êmbolos sépticos):

1. Epidemiologia: pode acometer ambos os sexos e qualquer idade; entre aqueles com sepse por *Pseudomonas*, ocorre em aproximadamente 10% dos casos. *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram negativa bastante versátil, que pode ser encontrada em diversos ambientes, principalmente solo e água, ou ainda associada a plantas e animais, onde pode causar infecções oportunistas;

2. Fisiopatologia: pacientes com foco endógeno por *Pseudomonas aeruginosa* (normalmente respiratório ou urinário) e que são imunocomprometidos evoluem, com frequência, para sepse e êmbolos de colônias bacterianas, que na microvasculatura levam à obstrução e necrose tecidual, aumentando ainda mais a chance de infecção local pelo próprio agente embolizado. Outras bactérias e fungos podem causar quadros de ectima gangrenoso-like. Raramente essas lesões surgem em pacientes que não apresentam bacteriemia;

3. Quadro clínico: as lesões iniciais são pequenas pústulas, que rapidamente evoluem para bolhas hemorrágicas, e estas para necrose e ulcerações com eritema da borda. Os locais mais frequentes são região perineal e extremidades, mas podem surgir em qualquer local. As lesões que surgem por embolia séptica, mas sem franca bacteriemia e sepse, têm a mesma apresentação;

4. Métodos diagnósticos: o diagnóstico pela bacteriologia pode ser feito a partir do fluido da bolha ou de amostra tecidual, sendo indicadas bacterioscopia e cultura. A biópsia para exame anatomopatológico também pode ser útil, pois nela é encontrada vasculite associada à presença de bacilos adjacentes. A hemocultura pode ser positiva em muitos casos;

5. Tratamento: por ser doença de rápida evolução, requer diagnóstico precoce para que seja iniciada a antibioticoterapia rapidamente. Os índices de mortalidade chegam quase a 18% nos casos sem bacteriemia franca e de 20 a 90% nos casos

com sepse (há grande variação entre os estudos). A melhor cobertura é feita com cefalosporinas de terceira e quarta gerações associadas a aminoglicosídeos (ceftazidima e gentamicina) e fluoroquinolonas, como ciprofloxacino. Alguns casos requerem abordagem cirúrgica para debridamento de tecidos necróticos.

10.3.3.2 Tuberculose

Enfermidade milenar classicamente conhecida pelo comprometimento pulmonar, mas que pode atingir a pele diretamente ou por disseminação de foco sistêmico. Entre as diversas manifestações clínicas da tuberculose cutânea, abordaremos aqui aspectos da apresentação ulcerativa:

1. Epidemiologia: mesmo sendo uma doença frequente, principalmente em países subdesenvolvidos, a forma cutânea é mais rara, correspondendo a 0,1% dos casos. No entanto, a incidência teve aumento considerável a partir da década de 1980, com o surgimento da AIDS. Além disso, a migração indiscriminada levou esse mal aos países desenvolvidos. Pode surgir em qualquer idade, mas a ocorrência maior é em adultos jovens (20 a 30 anos). Há relatos de leve predominância no sexo masculino. Estudos que mostram alguma preferência racial devem, na verdade, correlacionar esse achado a aspectos socioeconômicos;

2. Fisiopatologia: o *Mycobacterium tuberculosis* é um micro-organismo aeróbio, intracelular facultativo, e envolto por parede celular responsável pela coloração do tipo Bacilo Álcool-Ácido-Resistente (BAAR). O contágio é por via aérea com perdigotos de pacientes ativos; assim, como contato inicial, a maioria dos indivíduos que tem a forma cutânea da tuberculose a desenvolve após a reativação de um foco pulmonar; nesse caso, o paciente já foi capaz de desenvolver resposta imunológica, tendo controlado o foco primário no pulmão (complexo de Ghon). Lesões primárias extrapulmonares são

possíveis, mas raras. As lesões ulceradas também têm origem a partir de um foco interno – linfonodo ou osso, comumente;

3. Quadro clínico: as lesões ganglionares ou ósseas tendem a fistulizar, levando à lesão ulcerada, da qual drena abundante material purulento rico em bacilos, quadro conhecido como escrofuloderma (normalmente acomete regiões parotídea, submandibular e supraclavicular). Após esse evento supurativo inicial, as lesões assumem o aspecto ulcerado, com bordas delimitadas e fundo granuloso. Resoluções espontâneas são possíveis, porém somente após meses de evolução, que frequentemente resultam em cicatrizes inestéticas. Essas lesões ulceradas também são comuns na apresentação periorifical de mucosas ou pele adjacente nos genitais ou na cavidade oral. Outra forma que pode se manifestar com ulceração é o lúpus vulgar, uma variante que surge em indivíduos PPD reatores (derivado de proteína purificada) e que se inicia com placas infiltradas na face, muitas vezes associada a acometimento visceral e que se assemelha à lesão facial do lúpus eritematoso, “em asa de borboleta”; as placas, com a evolução, podem apresentar áreas de ulceração. A tuberculose cutânea pode decorrer da imunização com a vacina BCG (nesse caso, seria por inoculação direta);

4. Métodos diagnósticos: dependem da bacteriologia, com o encontro direto do bacilo em secreção das lesões ou na cultura. A biópsia mostra padrão granulomatoso do tipo caseoso (rico em neutrófilos e com necrose caseosa). É importante encontrar o foco primário, e então se deve lançar mão de exames de imagem (radiografia ou tomografia de pulmões, ossos e partes moles). O teste tuberculínico PPD também é fundamental, pois nessa apresentação de escrofuloderma e ulcerações os pacientes são fortes reatores;

5. Tratamento: o mesmo esquema para tuberculose pulmonar é eficaz nas formas extrapulmonares: pirazinamida, isoniazida, rifampicina e etambutol, por 6 meses. A pirazinamida e o etambutol são usados apenas nos primeiros 2 meses.

10.3.4 Pioderma gangrenoso

Doença inflamatória cutânea que costuma se manifestar com úlceras necróticas e associada a outras enfermidades sistêmicas em até 50% dos casos. Como a etiologia é desconhecida, os pacientes tendem a ter quadros crônicos e recorrentes, mas que felizmente são de bom prognóstico no que tange à morbidade e mortalidade.

10.3.4.1 Epidemiologia

Doença relativamente rara, com um caso para cada 100.000 habitantes. Não tem predileção por sexo ou raça e pode acometer qualquer faixa etária.

10.3.4.2 Fisiopatologia

É desconhecida, mas se postula provável mecanismo autoimune com participação de neutrófilos, já que é muito associado a outras doenças autoimunes, como colagenoses e doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa). As associações são múltiplas: vasculites sistêmicas, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, gamopatias monoclonais, linfomas, leucemias, sarcoidose, hepatite C e as já citadas doenças intestinais. Um dos aspectos intrigantes é o fenômeno da patergia, que consiste no surgimento da lesão em áreas em que houve trauma da pele (com possibilidade de piora das lesões após debridamento, por exemplo).

10.3.4.3 Quadro clínico

Normalmente, a lesão inicial é descrita pelos pacientes como uma picada ou um furúnculo, pois é uma pápula ou pústula que com a evolução gera a úlcera; esta tem a borda característica, irregular, porém bem definida, de cor violácea

e com elevação do leito (borda subminada). As ulcerações são dolorosas e de rápida evolução. Os locais acometidos mais comumente são os membros inferiores, mas é possível ocorrer em qualquer localização; há casos em que ela se desenvolve adjacente a estomas (colostomia, gastrostomia etc.) e é confundida com infecção secundária. Na realidade, qualquer procedimento cirúrgico pode ser desastroso nesses pacientes, pois o pioderma pode acontecer na própria cicatriz cirúrgica. Sintomas sistêmicos como febre, indisposição e artralgias são frequentes.

Figura 10.16 - Pioderma gangrenoso: úlceras nos membros inferiores com borda subminada



10.3.4.4 Métodos diagnósticos

Sinais de insuficiência venosa ou arterial, lesões sugestivas de etiologias infecciosas e neoplasias.

Considerado diagnóstico de exclusão, o pioderma gangrenoso pode ser a manifestação cutânea de diferentes afecções sistêmicas.

Deve-se descartar primeiramente outras causas primárias de úlceras cutâneas. Para isso, deve-se atentar que muitas vezes é necessária a realização da biópsia para exame anatomopatológico, este totalmente inespecífico (característica de vasculite linfocítica com infiltrado de neutrófilos maciço), mas útil, pois ajuda a descartar as demais causas. Uma vez atingido o diagnóstico de pioderma gangrenoso, devem-se concentrar os esforços para encontrar uma provável doença sistêmica. História completa, principalmente com interrogatório sobre os sistemas digestivo e articular, é fundamental. Os exames gerais devem ser guiados por essa história, entretanto alguns são necessários de imediato: hemograma, proteínas total e frações, sorologia hepatites B e C, cultura para bactérias, micobactérias e fungos de fragmento da lesão, radiografia de tórax e pesquisa de sangue oculto nas fezes (se alterada, considerar colonoscopia).

10.3.4.5 Tratamento

Não há uma terapia de escolha para o tratamento do pioderma gangrenoso. Nos casos associados a alguma doença de base, é o tratamento desta que pode trazer a resolução do quadro. Lesões pequenas e iniciais podem ser tratadas com corticoide tópico ou tacrolimo, com resposta variável. Em casos mais graves, autores preconizam o uso de imunossupressores, sendo o de melhor resposta a ciclosporina; outros também são citados: prednisona, metotrexato, azatioprina, talidomida

e micofenolato de mofetila. Cuidados locais com a ferida para evitar infecções secundárias são importantes. Deve-se evitar qualquer tipo de abordagem cirúrgica nessas úlceras, pelo fenômeno de patergia. Nos casos mais graves, pode-se realizar pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida e sessões na câmara hiperbárica.

Qual é a grande **diferença** entre **pênfigos** e **penfigoides**?

No pênfigo, a separação ocorre entre os queratinócitos (intraepidérmica), enquanto no penfigoide a separação é mais profunda, ao nível da zona da membrana basal (subepidérmica). Do ponto de vista clínico, as bolhas formadas na epiderme, no caso dos pênfigos, são mais flácidas e rompem-se facilmente (ao exame são encontradas apenas erosões), e, no caso dos penfigoides, nos quais as bolhas são mais profundas, estas se apresentam tensas e íntegras.

REAÇÕES ALÉRGICAS E FARMACODERMIAS – *LATO SENSU*

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

11

Como **conduzir** as **farmacodermias** graves?

11.1 INTRODUÇÃO

Este capítulo é bastante heterogêneo, e todas as afecções são possivelmente norteadas pela classificação de Gell-Coombs.

11.2 FARMACODERMIAS

11.2.1 Introdução

As erupções por drogas também representam enorme dificuldade diagnóstica ao dermatologista, pois a variedade nos tipos de lesões cutâneas é muito grande, podendo ser encontradas lesões de praticamente toda a gama propedêutica: urticariformes, eczematosas, *rash* macular, bolhosas, liquenoides, pustulosas etc. Além disso, nem sempre se pode identificar a medicação responsável pelo quadro, apesar de esse ser o desejo de outros colegas quando pedem interconsulta ao dermatologista. Isso representa um obstáculo no tratamento de muitos pacientes, pois há dilema entre continuar com a medicação, muitas vezes imprescindível, e correr o risco de um quadro reacional

potencialmente grave. As síndromes mais graves serão abordadas separadamente. As urticárias também se enquadram nesse bloco, apesar de a sua etiologia ser multifatorial (grande parcela é medicamentosa).

11.2.2 Epidemiologia

As farmacodermias são eventos frequentes e podem ocorrer em até 1% dos casos ambulatoriais, podendo chegar a 5% em pacientes internados em enfermarias. Os idosos são a população mais atingida, pois são mais expostos.

As farmacodermias são eventos muito frequentes e podem ocorrer em até 1% dos casos tratados em consultório, número que pode aumentar para 5% quando se consideram internados em enfermarias. Felizmente, o número de casos fatais é bem menor (0,1%). Os idosos são a população mais atingida, pois estão mais expostos (usam mais medicações); também mulheres apresentam maior incidência de reações cutâneas a drogas.

11.2.3 Fisiopatologia

Deve-se separar o mecanismo de desencadeamento em dois grupos principais:

11.2.3.1 Não imunológicos

- 1. Intolerância:** aparecimento de sintomas de toxicidade da droga em doses normalmente não tóxicas. É considerada uma alteração quantitativa e pode depender da suscetibilidade individual (como deficientes em certas enzimas para o metabolismo da droga). Exemplo: dapsona em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD);
- 2. Idiosincrasia:** efeitos inesperados e diversos da ação farmacológica da droga; é considerada qualitativa e imprevisível (pode ser na primeira exposição). Exemplo: rash de paciente com mononucleose que ingeriu ampicilina;
- 3. Superdosagem:** quando a dose da medicação ultrapassa o limite de tolerância orgânica, tornando-se tóxica ao organismo. Exemplo: intoxicação por vários comprimidos de acetaminofeno;
- 4. Efeito colateral:** surge pela ação farmacológica normal da droga, mas são ações secundárias na terapêutica desta. Exemplo: sonolência dos anti-histamínicos;
- 5. Interação medicamentosa:** quando diferentes drogas são administradas conjuntamente, interferindo nas ações farmacológicas de cada uma, de forma negativa (antagonismo) ou positiva (sinergismo);
- 6. Distúrbio ecológico:** alteração da flora normal de micro-organismos, podendo ocorrer biotropismo (favorecimento para o desenvolvimento de outros micro-organismos). Exemplo: candidíase com uso de antibióticos de amplo espectro;
- 7. Reação de Jarisch-Herxheimer:** quando o uso de antibióticos promove a morte de micro-organismos com a liberação de antígenos circulantes; normalmente, cursa com sintomas sistêmicos (adenomegalia generalizada, febre, cefaleia, mal-estar geral) e exacerbação de lesões já existentes. Exemplo: tratamento da sífilis com penicilina;
- 8. Degranulação de histamina:** por drogas que o fazem diretamente por ativação dos mastócitos. Exemplos: contrastes iodados e derivados da morfina.

11.2.3.2 Imunológicos

Os subtipos imunológicos, segundo a classificação de Gell-Coombs, são:

- 1. Reação tipo I (imediate):** a hipersensibilidade imediata depende de IgE e tem ativação de mastócitos. Exemplo: alergia à penicilina (importante: esse mecanismo refere-se à anafilaxia e depende de anticorpos da classe IgE);
- 2. Reação tipo II (citotoxicidade):** envolve mecanismo celular citotóxico com ativação do complemento. Exemplo: anemia hemolítica;
- 3. Reação tipo III (imunocomplexos):** tem formação de imunocomplexos à semelhança do que acontece na doença do soro. Exemplo: vasculites leucocitoclásticas (púrpura de Henoch-Schönlein);
- 4. Reação tipo IV (tardia):** também apresenta mecanismo celular (imunidade celular tardia). Exemplo: dermatites de contato com drogas de uso tópico.

As reações do tipo IV de Gell-Coombs são as mais frequentes.

11.2.4 Quadro clínico

A manifestação mais comum é o *rash* exantematoso maculopapular, muito semelhante aos exantemas virais (rubéola, sarampo, dengue etc.). Nessa forma, o grupo de medicações causador pode ser mais ou menos delimitado entre anti-inflamatórios, antibióticos, anticonvulsivantes e psicotrópicos; estes são sempre os mais suspeitos, principalmente se introduzidos recentemente. Nem sempre é possível, mas pode-se associar o medicamento à farmacodermia; o Quadro 11.1 mostra as raras exceções em que isso pode ser alcançado.

Quadro 11.1 - Manifestações comuns e etiologia

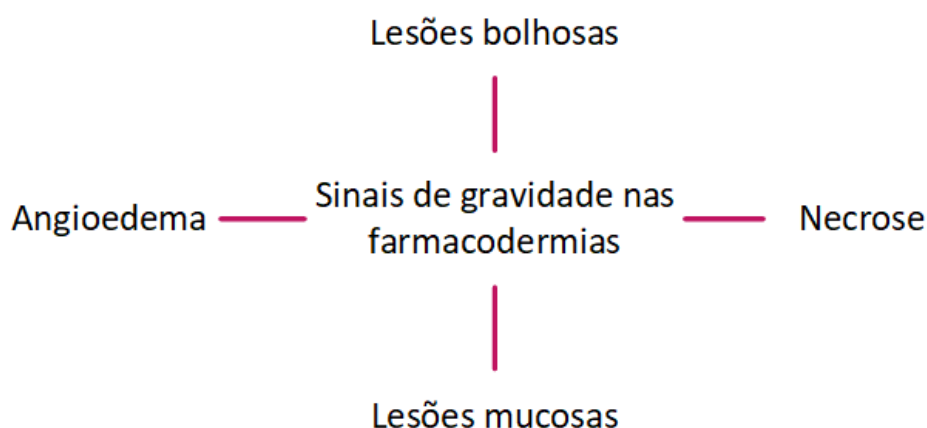
Erupções acneiformes	São devidas ao uso de corticoides sistêmicos, vitamina B12, hormônios androgênicos e lítio
Pustuloses generalizadas	Pacientes que receberam antibióticos, principalmente do grupo dos betalactâmicos
Eritema nodoso	Está associado ao uso de anticoncepcionais e sulfonamidas
Reações fototóxicas	Possivelmente, são causadas por sulfonamidas, diuréticos tiazídicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina
Eritema pigmentar fixo	Lesão bem caracterizada por mácula eritematoacastanhada que sempre recidiva no mesmo local quando o paciente recebe a medicação, ocorrendo com o uso de dipirona e anti-inflamatórios. Pode apresentar bolha
Vasculites sistêmicas	Quadros sistêmicos graves que podem ocorrer com propiltiouracila, penicilinas e anti-inflamatórios
Lúpus-like	É classicamente implicado com o uso de hidralazina, procainamida e minociclina
Lesões bolhosas	Possivelmente, são desencadeadas com o uso de sulfas e D-penicilamina

Sobretudo, deve-se ficar atento aos quadros potencialmente graves e que podem ter desfecho fatal; normalmente, os pacientes desse grupo evoluem com Síndrome de Stevens-

Johnson (SSJ) ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), forma grave da SSJ, e os sinais e sintomas iniciais para os quais se deve atentar são lesões nas mucosas (oral, conjuntival) e lesões bolhosas, principalmente se o sinal de Nikolsky é positivo; púrpuras palpáveis e necrose cutânea (sinais de vasculite); angioedema e edema da língua (risco de obstrução das vias aéreas); febre; linfadenopatia; hipotensão e dispneia (sinais de choque anafilático).

São casos que merecem internação para suporte clínico, muitas vezes em UTIs especializadas em grandes queimados.

Figura 11.1 - Principais sinais de alerta nas reações medicamentosas



Legenda: elaborado pelos autores.

Na história do paciente, é importante colher dados sobre todas as medicações usadas, mesmo aquelas rotineiras e vendidas em balcão. Também se devem considerar e investigar sinais e sintomas de infecção viral, de preferência em crianças, pois nestas é a principal causa de exantemas.

Indivíduos HIV positivo têm risco maior de farmacodermias, e, quando as apresentam, em geral, os casos são mais severos.

Figura 11.2 - Lesão em placa acastanhada bem típica do eritema pigmentar fixo



Figura 11.3 - Erupção acneiforme medicamentosa pelo uso de lítio



11.2.5 Métodos diagnósticos

Casos agudos e leves são de diagnóstico clínico simplesmente pela história e pelo exame físico. Casos graves e persistentes merecem atenção especial e acabam requerendo alguns exames:

- 1. Biópsia e anatomopatológico:** para casos arrastados que ainda não têm a etiologia definida;
- 2. Hemograma:** pode cursar com leucocitose e eosinofilia ou, em casos graves, leucopenia ou trombocitopenia;
- 3. Distúrbios hidroeletrólíticos:** encontrados principalmente entre pacientes graves com NET e SSJ.

O diagnóstico diferencial resultaria em um verdadeiro compêndio dermatológico, pois uma droga pode manifestar-se com lesões diferentes, e determinado padrão dermatológico pode ser causado por diferentes fármacos.

11.2.6 Tratamento

As reações graves são raras, e a maioria dos pacientes tem boa recuperação depois de descontinuada a droga causadora. Esse, por sinal, deve ser o foco na resolução do caso. No entanto, quase sempre os indivíduos usam diversas medicações que não podem ser retiradas imediatamente, pois são essenciais para sua sobrevivência; porém, toda aquela dispensável deve ter o uso interrompido o mais brevemente possível. Como sintomáticos, podem-se deixar cremes hidratantes e anti-histamínicos para alívio do prurido. Algumas reações mais importantes devem ser tratadas com corticoides sistêmicos (prednisona). Os casos graves (NET e SSJ) devem ser hospitalizados, de preferência em unidade de grandes queimados. Alguns trabalhos mostraram os melhores resultados para esses indivíduos com o uso da imunoglobulina intravenosa.

11.3 ERITEMA MULTIFORME

11.3.1 Introdução

Doença inflamatória reacional caracterizada pelas lesões “em alvo” e que pode ser causada por 2 mecanismos diferentes: erupção por drogas ou infecções, principalmente herpes. No passado, era considerada dentro do espectro das reações a drogas graves, porém, hoje se sabe que é uma entidade

diferente destas (SSJ e NET). Na maioria dos casos, é breve e autolimitada, porém há indivíduos em que é recorrente.

11.3.2 Epidemiologia

Não se sabe a incidência exata, mas alguns estudos estimam algo em torno de 1% dos pacientes ambulatoriais. Pode afetar todas as idades, no entanto é mais frequente em crianças e jovens. Não há predileção racial, mas afeta mais homens do que mulheres.

11.3.3 Fisiopatologia

É desconhecida, porém já houve teorias sobre agressão celular do tipo citotóxica contra antígenos da pele que são semelhantes a antígenos do herpes-vírus. Entre as causas, as medicações são as mais frequentes, e as drogas mais implicadas são anticonvulsivantes, antibióticos e anti-inflamatórios; as sulfas têm importante associação. No que tange aos agentes infecciosos, além do herpes-vírus, já houve relatos de associação a vírus da hepatite C, tuberculose, Mycoplasma e outros. Há, também, casos desencadeados por agentes contactantes (mercúrio, budesonida, capsaicina etc.).

11.3.4 Quadro clínico

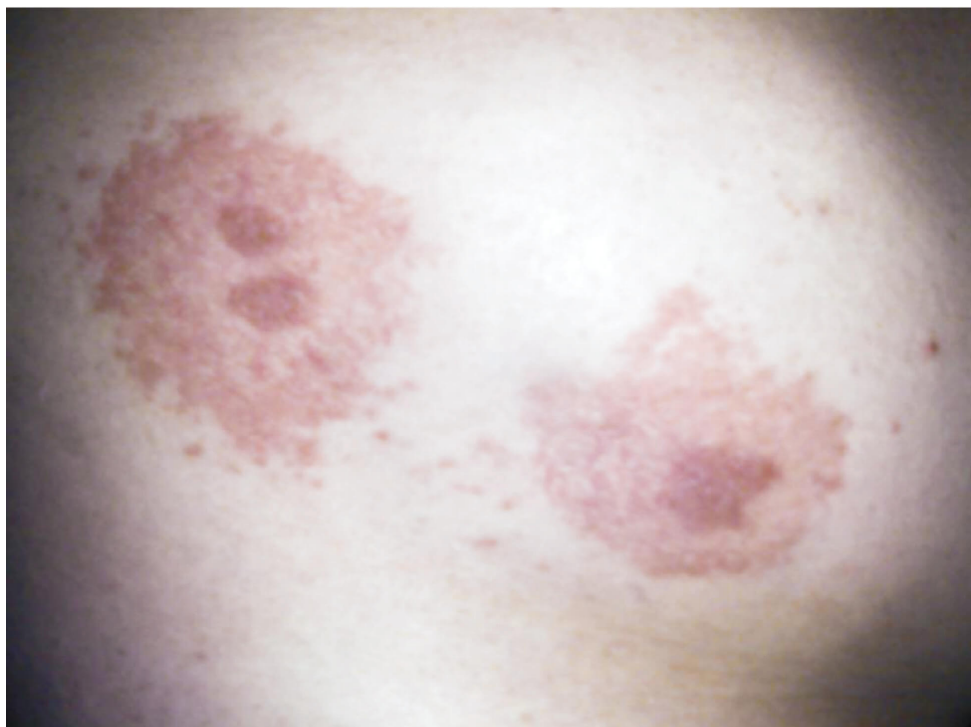
A principal característica do eritema multiforme são as lesões “em alvo”, nas quais há uma placa eritematosa circular com o centro mais violáceo, onde surgem as vesículas ou bolhas; essas lesões podem surgir em qualquer localização, principalmente na face extensora dos membros, incluindo a região palmoplantar. Porém, como o próprio nome já diz, o quadro pode ser polimórfico, já que, além das lesões “em

alvo”, os pacientes podem apresentar lesões urticariformes e bolhosas em um mesmo evento. Há uma subdivisão, na qual 2 formas são separadas pelo espectro de gravidade:

1. Eritema multiforme *minor*: normalmente, são quadros recorrentes e associados a infecções clínicas ou subclínicas pelo herpes-vírus. Nessa forma mais leve, os pacientes não apresentam sintomas sistêmicos prodrômicos nem lesões mucosas, e as lesões cutâneas são mais localizadas (menos de 10% da superfície corpórea);

2. Eritema multiforme *major*: considerada por muitos uma forma leve da SSJ, é, portanto, muito associada ao uso de medicações (farmacodermia). Nela, os pacientes apresentam lesões mucosas e sinais e sintomas sistêmicos de inflamação, e as lesões podem acometer mais de 10% da superfície corpórea. As lesões mucosas são erosões que podem surgir na cavidade oral, na conjuntiva e na mucosa de genitais. A distribuição é simétrica e centrípeta.

Figura 11.4 - Eritema multiforme: placa eritematosa circular com centro violáceo



11.3.5 Métodos diagnósticos

Clinicamente, pode-se chegar ao diagnóstico devido às lesões “em alvo” características, aliadas às lesões mucosas nos casos mais graves. Os exames gerais, como hemograma, função renal e eletrólitos, devem ser realizados nas formas major em que o paciente esteja internado e servem para controle do quadro sistêmico. A biópsia para exame anatomopatológico deve ser realizada em quadros duvidosos que podem se assemelhar a urticária, dermatoses neutrofílicas como a síndrome de Sweet, dermatites de contato, eritemas figurados e outras. A histopatologia evidencia dermatite de interface com vacuolização da camada basal.

11.3.6 Tratamento

É importante estabelecer o agente causal, que pode ser medicamentoso (afastar a droga implicada) ou infeccioso (tratar o foco correspondente). Via de regra, o tratamento é apenas de suporte com loções secativas, antibióticos, em caso de infecção secundária, e anti-histamínicos para alívio do prurido. O uso de corticoides sistêmicos não é consensual entre os dermatologistas e deve ser desencorajado, principalmente em caso de suspeita de foco infeccioso de base.

11.4 SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

11.4.1 Introdução

São doenças inflamatórias agudas que cursam com quadros graves e potencialmente fatais, agrupadas sob um mesmo espectro de gravidade: em uma extremidade, está o eritema multiforme major, com lesões bolhosas em menos de 10% da superfície corpórea e sem lesões mucosas; no centro, está a SSJ, com acometimento de menos de 10% da superfície corpórea e entre 10 e 30% se dão formas transicionais (*overlapping*); por fim, a NET, em que mais de 30% da pele é acometida com bolhas e áreas de descolamento. Os pacientes mais graves têm comportamento semelhante a “grandes queimados”.

11.4.2 Epidemiologia

Os estudos mostram incidência anual que pode variar de 0,5 a 7 casos/1.000.000 de habitantes, e felizmente são consideradas entidades raras; isso porque os índices de mortalidade são elevados, com taxas que chegam a 5% na SSJ e de até 30% na NET. Numerosos estudos epidemiológicos mostraram que a incidência da NET é maior entre as mulheres, e a SSJ em homens, mas não há predileção racial. Pode acometer qualquer idade, mas, como a exposição aos fármacos é maior com o passar dos anos, acaba sendo mais vista em adultos e idosos. Casos associados ao HIV são mais frequentes (risco 1.000 vezes maior nessa população) e responsáveis pela diminuição da média de idade acometida. Pacientes neurológicos também são mais acometidos.

11.4.3 Fisiopatologia

O mecanismo é desconhecido, apesar de estar bem estabelecida a relação causal com os medicamentos. Entre os grupos de fármacos, têm-se:

- 1. Antibióticos:** são os mais frequentes, principalmente os derivados das sulfas (sulfametoxazol-trimetoprima) e outros em menor escala (quinolonas, aminopenicilinas e cefalosporinas);
- 2. Alopurinol:** já implicado em alguns estudos como o principal agente causador;
- 3. Anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenitoína e fenobarbital;
- 4. Anti-inflamatórios:** principalmente do grupo dos “oxicams” (piroxicam, tenoxicam etc.).

Não há relação com agentes infecciosos, pois, nesse caso, o diagnóstico mais provável é o eritema multiforme (exceto a associação ao HIV).

11.4.4 Quadro clínico

As lesões iniciais são placas lisas e eritematosas de contornos bizarros e que podem assumir coloração mais violácea no centro. Nessas placas, podem surgir as lesões bolhosas e também podem permanecer áreas desnudas, pelo desprendimento de toda a epiderme pela necrose ocorrida. Entre as lesões, permanecem áreas de pele normal, e nas proximidades das lesões pode ser realizado o sinal de Nikolsky.

Figura 11.5 - Síndrome de Stevens-Johnson: lesões bolhosas já ressecadas e acometimento das mucosas oral e conjuntival



Figura 11.6 - Necrólise epidérmica tóxica: paciente em UTI com grandes áreas de desprendimento da epiderme



11.4.5 Métodos diagnósticos

Clinicamente, pode-se chegar ao diagnóstico devido às lesões “em alvo” características, aliadas às lesões mucosas que sempre devem estar presentes. Os exames gerais, como hemograma, função renal e eletrólitos, devem ser solicitados para monitorizar o estado geral e possíveis complicações, entre elas a sepse e a insuficiência respiratória, as principais causas de morte. O exame anatomopatológico mostra as mesmas alterações descritas para o eritema multiforme (dermatite de interface com vacuolização), porém com maior grau de necrose da epiderme.

O diagnóstico diferencial é feito com as lesões bolhosas (pênfigos e penfigoides) e, principalmente, a síndrome da pele escaldada estafilocócica. Em nenhum desses diferenciais, é vista a intensa necrose epidérmica na histopatologia.

11.4.6 Tratamento

Considerada emergência dermatológica, exige internação em UTI, de preferência com manejo para “grandes queimados”; isso deve ser proposto mesmo a casos que inicialmente se apresentem de forma leve, pois é impossível prever qual evoluirá para óbito. O suporte clínico é, talvez, a melhor terapia, pois não há consenso com relação a medicações imunossupressoras, como os corticoides e outros. O cuidado com as feridas evita a formação de cicatrizes incapacitantes, e isso é importante principalmente no acometimento ocular, no qual podem restar sequelas irreversíveis que levam à cegueira em até 40% dos casos. Há uma escala de pontuação denominada SCORTEN (Tabela 11.1), que deve ser feita na admissão e no terceiro dia de internação, com chance de sobrevivência de 65% para pontuação 3 e menos de 10% se maior do que 5.

Tabela 11.1 - Índice SCORTEN de prognóstico da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica

Fatores	Valores	Pontuação
Idade	> 40 anos	1
Malignidade	Sim	1
Área corpórea desprendida	> 10%	1
Taquicardia	> 120 bpm	1
Ureia sérica	> 28 mg/dL	1
Glicemia	> 252 mg/dL	1
Bicarbonato	< 20 mg/dL	1

O debridamento de áreas de necrose com uso de curativos biológicos é recomendado. Alguns trabalhos relatam boa resposta com o uso de imunoglobulina intravenosa, e esse tratamento já está incorporado em vários centros de referência. Não é indicado o uso de antibióticos sistêmicos ou tópicos (principalmente derivados da sulfa) como medida profilática.

11.5 URTICÁRIAS

São grupos de manifestações alérgicas ou não, caracterizadas, em comum, pela presença da urtica (pápula eritematosa e pruriginosa fugaz), no entanto com diferentes etiologias na gênese do quadro.

As diferentes etiologias podem ser hipersensibilidade imediata, resposta celular tardia, ação direta em mastócitos, causas físicas e vasculites, o que se pode traduzir em diferentes manifestações clínicas e temporais; nesse quesito, as urticárias são divididas em agudas e crônicas para melhor investigação da causa-base.

11.5.1 Agudas

Este grupo engloba os pacientes que apresentam erupção cutânea há menos de 6 semanas; em geral, acabam consultando-se em unidades de pronto atendimento com clínico geral e raramente chegam ao consultório dermatológico, pois a maioria tem forma fugaz e não recorrente.

11.5.1.1 Epidemiologia

É frequente, e, às vezes, os pacientes não procuram atendimento médico, o que dificulta a contabilização dos números epidemiológicos. Alguns estudos presumem que até 20% da população têm a chance de um evento na vida. Pode acometer qualquer idade e não tem predileção racial. Alguns trabalhos mostram leve predomínio em mulheres.

11.5.1.2 Fisiopatologia

Reação imune que pode ter 2 vertentes, uma por ação direta da substância nos mastócitos (como os derivados opioides) e outra alérgica mediada por IgE (celular imediata – tipo I de Gell-Coombs). Em quase metade dos casos, é possível identificar o agente que levou à reação alérgica (comumente medicação e, eventualmente, alimentos, como corantes e frutos do mar). Infecções também podem ser implicadas (vias aéreas, parasitoses intestinais etc.). O antibiótico que mais frequentemente causa urticária medicamentosa é a penicilina (molécula maior e mais imunogênica).

11.5.1.3 Quadro clínico

O motivo da consulta é o prurido, que pode ser atormentador. É acompanhado das urticas, pápulas eritematoedematosas que normalmente desaparecem em 8 horas, mas surgem em novos locais em um padrão migratório. Podem, às vezes, assumir formas bizarras, sobretudo em crianças. Outra manifestação possível é o angioedema, que pode levar à obstrução das vias aéreas e inchaço da face e de extremidades. Raramente, pode haver evolução com choque anafilático. As lesões desaparecem e não deixam vestígios cicatriciais.

Figura 11.7 - Pápulas e placas eritematosas muito pruriginosas e que desaparecem em menos de 8 horas



a) Angioedema hereditário

É uma doença autossômica dominante com mutações no gene do inibidor do C1 (C1-INH). Pode ser do tipo I (85% dos casos), em que há produção deficiente do inibidor do C1 (portanto, deficiência quantitativa), ou angioedema hereditário tipo II, em que há alteração funcional do inibidor

do C1 (deficiência qualitativa), portanto com níveis séricos normais ou mesmo elevados desse inibidor. Normalmente, tem início muito cedo, com história familiar presente. Como investigação laboratorial devem ser solicitados: C4, C1q e testes quantitativo e qualitativo para C1-INH. O tratamento é feito com esteroides anabólicos, como o danazol e o estanozolol, ou com concentrado de inibidor de C1 derivado de plasma (na Emergência).

11.5.1.4 Métodos diagnósticos

Diagnóstico puramente clínico. Alguns casos podem ser confundidos com o eritema multiforme (este costuma ter lesões “em alvo” mais duradouras). As urticárias crônicas serão abordadas mais adiante.

11.5.1.5 Tratamento

Identificado o agente causal pela história, deve-se afastá-lo imediatamente. A terapia com anti-histamínicos H1 costuma resolver a maioria dos casos (dexclorfeniramina, hidroxizina etc.). Hoje, há as medicações de segunda geração, não sedativas (fexofenadina, cetirizina, Rupafin® etc.). Casos mais exuberantes, principalmente com angioedema, podem receber corticosteroides sistêmicos por curto prazo. A adrenalina estará indicada se houver indício de choque anafilático, de preferência por via intramuscular.

11.5.2 Crônicas

Por definição, são aquelas que apresentam quadro urticariforme há mais de 6 semanas; estatisticamente, chegam a apresentar o problema por mais de 2 anos, e nem

sempre é possível definir a causa e chegar à cura, sendo frustrante para o dermatologista e o paciente.

11.5.2.1 Epidemiologia

Como são situações diferentes, fica difícil traduzir em números as formas de urticária crônica. Enquanto as formas agudas podem atingir 15% da população em algum momento da vida, a forma crônica é mais rara, girando em torno de 1%. Parece ser levemente mais comum em mulheres, e a faixa etária predominante é a de adultos jovens.

11.5.2.2 Fisiopatologia

Não pode ser considerada entidade única, pois as causas são diversas e todas culminam com a degranulação de mastócitos. O primeiro passo seria a exclusão das causas físicas, sendo as principais a urticária por pressão, frio, calor ou colinérgica (desencadeada pelo suor do exercício ou pelo aumento da temperatura ambiente) e solar; a aquagênica é questionada como entidade existente, pois seria incompatível conviver com uma alergia a água (alguns defendem que é desencadeada pela variação da temperatura). Após essa exclusão, restam as urticárias autoimunes e as idiopáticas (que correspondem a 50% dos casos). A forma autoimune é provocada pela formação de autoanticorpos que se ligam a receptores IgE de mastócitos, promovendo sua ativação direta.

11.5.2.3 Quadro clínico

Os pacientes referem o surgimento das pápulas pruriginosas disseminadas e que desaparecem em questão de horas; tendem à recorrência, e alguns relatam que as crises são

desencadeadas pelas situações relatadas (exercício físico e urticária colinérgica, contato com água fria e urticária pelo frio, carregar uma mochila pesada e urticária de pressão etc.) e por estresse emocional. As lesões não devem durar individualmente mais do que 24 horas, tampouco deixar marcas residuais; quando isso ocorre, está-se diante de urticária vasculite. Raramente, os pacientes apresentam angioedema ou evoluem para choque anafilático (diferindo do que acontece nas urticárias agudas).

11.5.2.4 Métodos diagnósticos

Não é difícil concluir, pela história clínica, que se está diante de urticária crônica; o problema é tentar descobrir o agente causal. No caso das formas físicas, testes específicos provam o desencadeamento (teste de exercício, imersão em água fria etc.). As urticárias autoimunes podem ser diagnosticadas pelo teste intradérmico do soro autólogo e, inclusive, vir associadas a tireoidites autoimunes – é interessante realizar TSH (hormônio tireoestimulante) e anticorpos antiperoxidase e antimicrosomal. O segundo passo seria excluir causas patológicas associadas às urticárias, como infecções (sinusite, parasitoses intestinais, infecções do trato urinário etc.), doenças reumatológicas e síndromes paraneoplásicas; como as possibilidades causais são inúmeras, antes de solicitar uma larga bateria de exames laboratoriais e de imagem, é melhor fazê-lo direcionado por história e exame físico. Quando nenhuma causa é encontrada, diz-se estar diante de urticária idiopática.

11.5.2.5 Tratamento

Identificar o agente causal e tentar afastá-lo é a melhor medida, quando possível. Nos casos autoimunes e idiopáticos,

os pacientes são controlados com uso contínuo de anti-histamínicos, de preferência os não sedativos da nova geração (loratadina, fexofenadina, cetirizina), e, se necessário, associa-se sedativo à noite (hidroxizina, dexclorfeniramina etc.). Deve-se evitar o uso de corticoides, pois o tratamento é em longo prazo, e os efeitos colaterais são mais prejudiciais do que benéficos. Não é consensual o tratamento “às cegas” de supostas infecções bacterianas, virais e parasitárias.

Quadro 11.2 - Diferencial de lesões medicamentosas

	Urticária aguda	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica Tóxica
Lesões bolhosas	Não	Menos de 10%	Mais de 30%
Lesões “em alvo”	Não	Sim, regulares	Sim, irregulares
Lesões mucosas	Angioedema	Não	Bolhas/exulcerações
Hipotensão	Choque anafilático	Não	Choque séptico/síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Obstrução das vias aéreas	Sim	Não	Não

11.6 OUTRAS FARMACODERMIAS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA

11.6.1 Drug Rash Eosinophilia Systemic Symptoms (DRESS)

Reação medicamentosa grave (mortalidade de cerca de 10 a 20%) causada principalmente por anticonvulsivantes aromáticos (como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), mas também foram relatados casos com outras drogas (como sulfas, alopurinol, ouro, dapsona, entre outros). Mais comum em negros. Alguns estudos sugerem relação com HHV-6.

Critérios diagnósticos (DRESS típica: todos os 7; DRESS atípica: 5 de 7):

1. Erupção maculopapulosa que se inicia após 3 semanas do início do uso da droga suspeita (25% apresenta edema facial associado ao *rash*);
2. Sintomas clínicos persistem após a retirada da droga;
3. Febre > 38 °C;
4. TGP > 100 UI/L;
5. Anormalidades leucocitárias (pelo menos uma presente) – leucocitose > 11.000/mm³; linfocitose atípica > 5%; eosinofilia > 1.500/mm³;
6. Linfadenopatia;
7. Reativação do HHV-6 (elevação dos títulos do IgG anti-HHV-6).

O tratamento baseia-se na substituição da droga suspeita e na corticoterapia sistêmica. Há relatos de casos graves com melhora após uso de imunoglobulina intravenosa e plasmáfereze.

11.6.2 Pustulose exantemática generalizada aguda

Farmacodermia caracterizada por múltiplas pequenas pústulas estéreis não foliculares sobre base eritematosa, normalmente associada a edema de face. Os sintomas cutâneos são quase sempre acompanhados de febre, leucocitose e eosinofilia. As drogas mais associadas são betalactâmicos e macrolídeos.

Como **conduzir** as **farmacodermias** graves?

Deve-se ficar atento aos quadros potencialmente graves que podem ter desfecho fatal; normalmente, os pacientes desse grupo evoluem com Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), forma grave da SSJ, e os sinais e sintomas iniciais para os quais se deve atentar são lesões nas mucosas (oral, conjuntival) e lesões bolhosas, principalmente se o sinal de Nikolsky for positivo; púrpuras palpáveis e necrose cutânea (sinais de vasculite); angioedema e edema da língua (risco de obstrução das vias aéreas); febre; linfadenopatia; hipotensão e dispneia (sinais de choque anafilático). São casos que merecem internação para suporte clínico, muitas vezes em UTIs especializadas em grandes queimados.

MEDICINA INTERNA

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

12

Você **conhece** as
manifestações
dermatológicas **das**
colagenoses?

12.1 INTRODUÇÃO

Este capítulo aborda algumas síndromes clínicas que levam a comprometimento sistêmico, causando, também, manifestações cutâneas; são doenças diversas entre si, mas igualmente importantes, pois, muitas vezes, a pele dá as pistas para chegar ao diagnóstico final e tratar o paciente a tempo.

12.2 SARCOIDOSE

12.2.1 Introdução

Doença inflamatória crônica caracterizada pela formação de granulomas em qualquer tecido orgânico, entretanto com preferência por 3 acometimentos distintos: cutâneo, ocular e pulmonar (incluindo a linfadenopatia hilar).

12.2.2 Epidemiologia

Trata-se de uma doença universal, no entanto com grandes diferenças quanto à incidência, podendo variar de 64 casos/100.000 habitantes, em países escandinavos, a 3 casos/100.000 habitantes, em países do Leste Europeu; em nosso país, assim como nos Estados Unidos, a incidência gira em torno de 10 a 15 casos/100.000 habitantes. Em nosso meio, também é mais prevalente em afrodescendentes. Os negros apresentam evolução mais grave e aguda, sendo frequente a doença extratorácica, ou seja, maior acometimento musculoesquelético, hepático, de medula óssea, uveíte crônica e de lesões cutâneas, excetuando-se o eritema nodoso.

Acomete ambos os sexos, com maior frequência no sexo feminino.

Quanto à idade, pode surgir em qualquer período, mas tem 2 picos de distribuição bem definidos: 30 e 60 anos.

12.2.3 Fisiopatologia

É desconhecida, mas acredita-se que possa existir um antígeno (infeccioso ou ambiental) que tenha baixa virulência, mas que leve à inflamação crônica granulomatosa por meio da resposta Th1. Entre os antígenos implicados, estão micobactérias, Borrelia, fungos e vírus da hepatite. Do lado ambiental, já houve correlação com exposição ao alumínio, ao zircônio e a talcos. Há, também, participação genética, pois é fortemente associada ao HLA-B8.

12.2.4 Quadro clínico

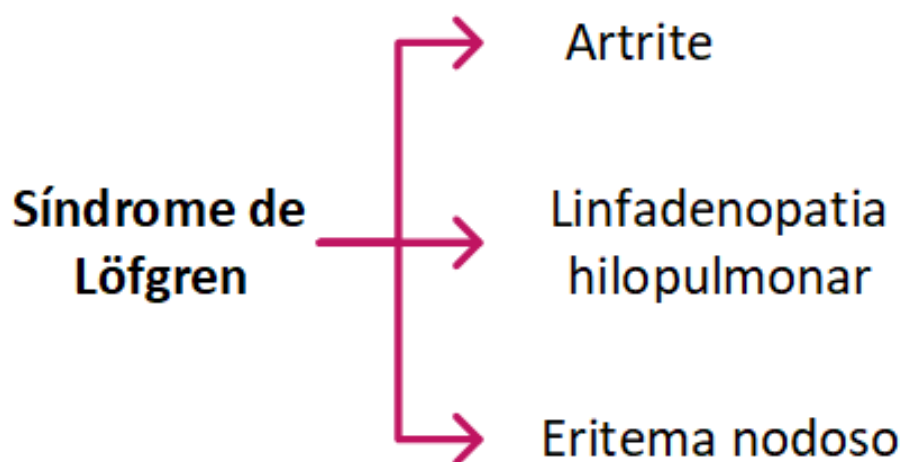
Como o processo granulomatoso pode ocorrer em qualquer órgão, as manifestações sistêmicas são muito variáveis: quadro mimetizando tuberculose pulmonar, uveítes, artrites, arritmias por infiltração do miocárdio etc. O acometimento cutâneo pela sarcoidose tem 2 grupos distintos, com o lado não específico, representado pelo eritema nodoso, e o específico, com diversas variantes clínicas.

O eritema nodoso é uma forma de paniculite crônica recidivante que se manifesta por nódulos dolorosos nos membros inferiores e que, além da sarcoidose, pode estar relacionado a outras etiologias (como infecções por estreptococo – nesse caso, o ASLO costuma ser positivo – Yersinia, anticoncepcionais, doenças inflamatórias intestinais etc.). É muito mais comum entre mulheres jovens. As lesões são profundas e surgem como pontos indurados de cor equimótica (como uma contusão) doloridos à palpação. O número de lesões é variável (de poucas a várias). Pode vir acompanhado de sintomas gerais de inflamação (febre, indisposição e artralgiias). A remissão é espontânea em questão de semanas, mas pode ser abreviada com o uso de anti-inflamatórios e corticosteroides sistêmicos. O eritema nodoso é a manifestação mais comum da sarcoidose na pele, porém é não específico. Há também a tríade composta por artrite, eritema nodoso e linfadenopatia hilar é conhecida como síndrome de Löfgren (sarcoidose musculoesquelética aguda).

Na sarcoidose, a tríade composta por artrite, eritema nodoso e linfadenopatia hilar, conhecida como síndrome de Löfgren, está presente.

A ocorrência de linfoma após o início da sarcoidose é denominada síndrome sarcoidose-linfoma e está principalmente associada ao linfoma não Hodgkin, mas também a outras síndromes mieloproliferativas. A associação com os linfomas cutâneos é também relatada.

Figura 12.1 - Sarcoidose e a síndrome de Löfgren



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 12.2 - Eritema nodoso: lesões eritematosas e equimóticas sobrelevadas de aspecto contusiforme

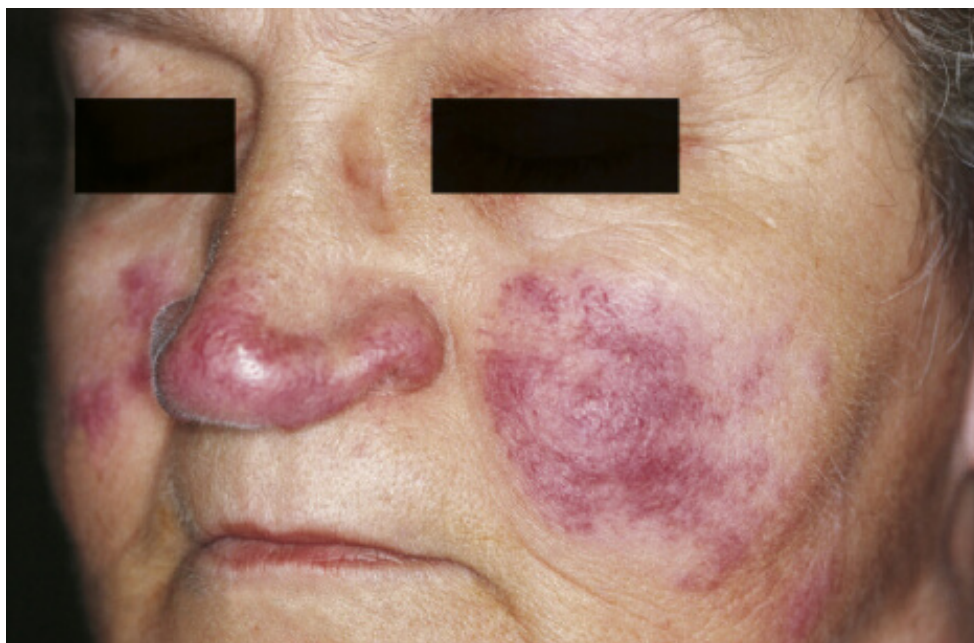


Fonte: Dr. Muzammil Irshad.

Quadro 12.1 - Manifestações específicas da sarcoidose

Lúpus pérnio	Caracteriza-se por placas infiltradas, eritematovioláceas, de superfície levemente descamativa, que surgem na face (nariz, bochecha e orelhas), lembrando a “asa de borboleta” do lúpus eritematoso sistêmico. Quando comprimidos, as placas e os nódulos assumem coloração que lembra “geleia de maçã”
Sarcoidose papulosa	Contém pápulas e pequenos nódulos de coloração eritematoviolácea, com predomínio na face e nas extremidades; são idênticas às placas do lúpus pérnio, porém com menor tamanho
Sarcoidose cicatricial	Os nódulos são semelhantes aos da forma papulosa, mas surgem sobre cicatriz antiga
Sarcoidose do couro cabeludo	Pode levar a áreas de alopecia cicatricial com aspecto atrófico e irreversível

Figura 12.3 - Exemplo de lúpus pérnio



Fonte: *Cutaneous lesions of the nose*, 2010.

12.2.5 Métodos diagnósticos

Os exames gerais de sangue são normais, podendo, em alguns casos, aparecer anemia de doença crônica. A dosagem de proteínas também pode mostrar aumento de imunoglobulinas. Além disso, muitos pacientes podem apresentar hipercalcemia.

Um exame característico que pode estar alterado é a dosagem da enzima conversora de angiotensina, podendo estar aumentada, pois é produzida pelos histiócitos que compõem os granulomas da sarcoidose.

Nos exames de imagem, é imprescindível a avaliação pulmonar, preferencialmente com a tomografia computadorizada.

A linfonomegalia hilar e/ou mediastinal é o achado mais comum em radiografias do tórax.

Outra característica peculiar é a negatividade de testes intradérmicos (como o derivado proteico purificado da tuberculose – PPD) por compartimentalização dos linfócitos T e monócitos nos granulomas teciduais, o que acarreta linfopenia periférica.

O teste de Kveim é intradérmico e específico da sarcoidose, mas não mais utilizado.

Duas características são importantes no exame anatomopatológico: a presença de granulomas de células epitelioides com poucos linfócitos e células gigantes multinucleadas (chamados de “granulomas nus”, ou não caseosos) e os corpos asteroides (figuras eosinofílicas nos histiócitos); esse é o exame padrão-ouro para o diagnóstico definitivo (seja realizada a biópsia na pele ou no tecido pulmonar).

O diagnóstico diferencial depende da forma clínica, sendo os principais na forma de lúpus pérmio (diferencial com lúpus eritematoso e lúpus vulgar, que é um subtipo de tuberculose) e na sarcoidose papulosa (diferencial com doenças granulomatosas em geral, como hanseníase, granuloma anular, micoses profundas etc.).

12.2.6 Tratamento

Ainda hoje, o melhor tratamento é feito com corticosteroides, utilizando os sistêmicos (prednisona 1 mg/kg) nos casos com comprometimentos mais graves (uveítes, infiltrações pulmonares e arritmias cardíacas). Nas lesões cutâneas disseminadas e desfigurantes, essa também é a melhor opção; já nos casos com lesões menores e localizadas, pode ser

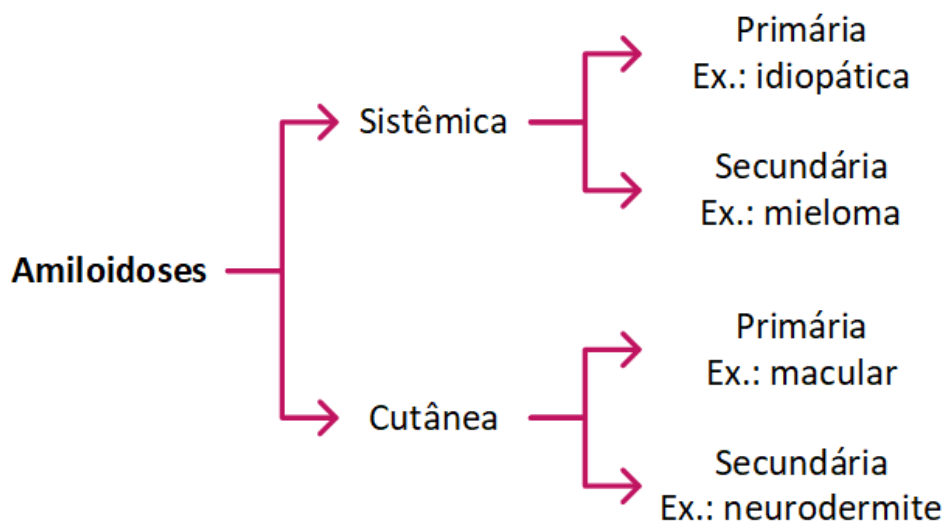
tentada a corticoterapia tópica (clobetasol ou betametasona), ou mesmo a infiltração intralesional, com triancinolona.

12.3 AMILOIDOSES

São doenças em que ocorre depósito de substância proteica. Acometem qualquer tecido, gerando disfunções dos órgãos afetados. Existem formas localizadas e sistêmicas, formas primárias e secundárias, mas todas podem atingir a pele.

As formas proteicas fibrilares correspondem a 90% de todas as substâncias amiloides, enquanto os outros 10% correspondem a uma forma glicoproteica não fibrilar encontrada no plasma (SAP – *Serum Amyloid Protein*) e que têm similaridade com a proteína C reativa (por isso, pode haver amiloidose em processos inflamatórios crônicos).

Figura 12.4 - Classificação das amiloidoses



Fonte: elaborado pelos autores.

A amiloidose divide-se em sistêmica e localizada ou cutânea. Na forma sistêmica, divide-se em primária, uma discrasia de células plasmocitárias que pode ocorrer sozinha ou em associação ao mieloma múltiplo, e secundária, que ocorre como complicação de processos inflamatórios e infecciosos crônicos. Na forma localizada ou cutânea, pode ser primária (deposição de amiloide limitada às papilas dérmicas) ou secundária (uma forma sem expressão clínica que pode ocorrer nos tumores, ceratoses, nevos etc.).

12.3.1 Amiloidoses cutâneas localizadas

12.3.1.1 Introdução

São depósitos que ocorrem de forma primária e estritamente na pele, apresentando-se de 3 formas clínicas diferentes.

12.3.1.2 Epidemiologia

Não se conhecem os números exatos. No entanto, as amiloidoses cutâneas são mais frequentes em países asiáticos. Na prática, a faixa etária mais acometida é de adultos de meia-idade e idosos. Há discreta predileção pelo sexo masculino.

12.3.1.3 Fisiopatologia

A patogênese permanece desconhecida. Acredita-se, nesse caso, que seja derivada de queratinócitos que, ao passarem por trauma ou submetidos à inflamação, sofrem necrose e acabam gerando depósitos de queratina, que se ligam a anticorpos e à substância amiloide. Parece, então, ser apenas um processo secundário localizado.

12.3.1.4 Quadro clínico

As formas diferentes estão detalhadas no Quadro 12.2.

Quadro 12.2 - Formas clínicas

Amiloidose macular	A maioria dos casos apresenta-se como máculas ou placas levemente elevadas no dorso (região interescapular), bem delimitadas, de cor acastanhada e pruriginosas; podem surgir em outras localizações, mas tal fato é raro.
Líquen amiloidótico	Manifesta-se com grandes placas papulosas nas regiões tibiais, hiperkeratóticas, às vezes com aspecto verrucoso, e que são extremamente pruriginosas (o ato de coçar pode agravar o quadro).
Amiloidose nodular	É muito rara e parece ter correlação com formas sistêmicas, pois o depósito ocorre de forma primária e ativa (diferente das outras 2 apresentações). O quadro clínico é composto por grandes nódulos e placas com atrofia central, de cor eritematoacastanhada, mais comum nos membros inferiores e no tronco; áreas hemorrágicas próximas são frequentemente vistas.

Figura 12.5 - Líquen amiloidótico: placa papulosa espessa e liquenificada em regiões tibiais



Fonte: *Study on epidemiology of cutaneous amyloidosis in northern India and effectiveness of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis, 2012.*

Figura 12.6 - Amiloidose macular no dorso



Fonte: *Study on epidemiology of cutaneous amyloidosis in northern India and effectiveness of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis, 2012.*

12.3.1.5 Métodos diagnósticos

As formas macular e de líquen são mais fáceis de serem diagnosticadas clinicamente, enquanto a forma nodular, pela sua raridade, dificilmente entra nos diagnósticos diferenciais. Para todas as apresentações, no entanto, é necessária a confirmação pela histopatologia com pigmentos especiais que corem a substância amiloide (como o vermelho-congo, que, na luz polarizada, apresenta birrefringência esverdeada). Nesses casos, os depósitos são encontrados na derme de forma amorfa e o infiltrado inflamatório é discreto. Nas formas cutâneas localizadas, os exames gerais são normais.

Os diagnósticos diferenciais dependem da apresentação:

1. **Macular:** dermatite de contato, erupção fixa pigmentosa;
2. **Líquên:** líquen plano verrucoso e neurodermite;
3. **Nodular:** hanseníase virchowiana, granuloma anular, sarcoidose.

12.3.1.6 Tratamento

Os tratamentos são frustrantes, pois a resposta é pobre. Os mais eficazes são os corticosteroides, de preferência com infiltração intralesional (triancinolona 20 mg/mL), e normalmente usados em curto tempo. Pomadas de clobetasol e betametasona (alta potência), quando usadas de forma oclusiva, podem resolver, mas com uso limitado. A capsaicina tópica atua na inibição de terminações nervosas, aliviando o prurido. Sempre que a lesão for pequena, a remoção cirúrgica simples ou com dermoabrasão deverá ser considerada.

12.3.2 Amiloidoses sistêmicas

12.3.2.1 Introdução

As amiloidoses sistêmicas compreendem doenças em que as proteínas amiloides se depositam preferencialmente em tecidos mesenquimais (tecido conectivo, fibras musculares, nervos etc.). São classificadas em primárias, quando não estão associadas a nenhuma doença de base ou a mieloma, e secundárias, quando vêm após o surgimento de processo inflamatório ou infeccioso crônico.

Somente a amiloidose sistêmica primária está associada a manifestações cutâneas (em até metade dos casos).

12.3.2.2 Epidemiologia

Os números nacionais não existem; entretanto, estudos norte-americanos mostram incidências de 0,5 a 1 caso/100.000 habitantes, o que comprova a raridade da doença sistêmica. Também se mostra mais frequente em idosos e adultos de meia-idade, mas não tem predileção racial ou sexual.

12.3.2.3 Fisiopatologia

O evento principal é a deposição de cadeias leves de imunoglobulinas com estrutura fibrilar no meio extracelular de tecidos mesenquimais. Esse aumento na produção de imunoglobulinas decorre de discrasia de plasmócitos que se proliferam e trabalham de modo autônomo na medula óssea. O motivo dessa superprodução plasmocitária ainda não é bem estabelecido. Com o depósito tecidual das fibrilas amiloides,

passa a existir perturbação nas funções fisiológicas do órgão envolvido.

12.3.2.4 Quadro clínico

No início, o diagnóstico é difícil, pois o paciente apresenta sintomas inespecíficos, como fadiga, perda de peso, edema e parestesias. Os achados da síndrome do túnel do carpo são frequentes, pelo comprometimento de nervos periféricos.

Os achados clínicos não dermatológicos na amiloidose sistêmica são os sintomas inespecíficos, como fadiga, perda ponderal e edema, associados ao comprometimento dos principais órgãos afetados (coração, rins e sistema nervoso) levando a: parestesia/síndrome do túnel do carpo; cardiomiopatias infiltrativas; nefropatia glomerular com proteinúria e insuficiência renal.

Os principais órgãos afetados pela amiloidose sistêmica são o coração, os rins e o sistema nervoso. Achados de pele como macroglossia, púrpura e equimoses são indicativos da doença.

Com relação às manifestações mucocutâneas, sem dúvida a mais frequente e característica é a macroglossia (aumento volumoso da língua por infiltração amiloide). Esses mesmos pacientes podem apresentar rouquidão por infiltração da laringe. Na pele, as lesões hemorrágicas, como púrpuras e equimoses, são vistas na face e em dobras (a equimose periorbitária também é conhecida como sinal do guaxinim). Bolhas com conteúdo sanguinolento são descritas. As lesões

mais características consistem em pápulas, placas e nódulos por infiltração que podem surgir nas regiões periorbital, retroauricular e inguinocrural. Esses achados de pele e mucosa podem estar presentes em 30 a 50%. Sendo assim, o encontro de macroglossia, púrpuras e equimoses indica um provável quadro de amiloidose sistêmica.

Figura 12.7 - Bolhas e lesões hemorrágicas devido à amiloidose sistêmica



Fonte: *Systemic amyloidosis presenting as mucocutaneous bullous lesions*, 2009.

12.3.2.5 Métodos diagnósticos

Os exames gerais podem revelar alteração no hemograma (anemia) e aumento da velocidade de hemossedimentação

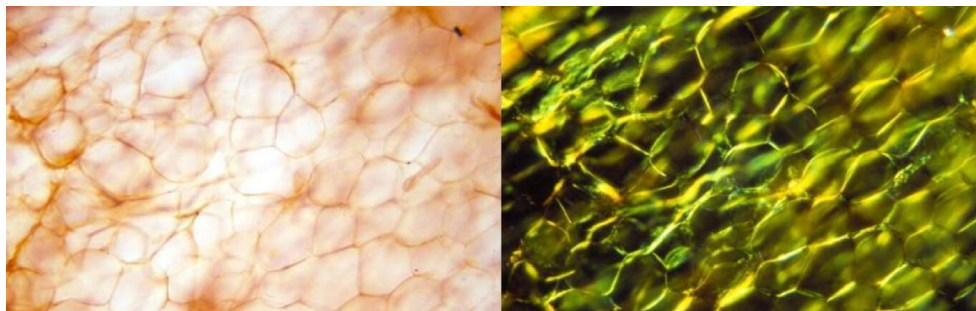
(VHS). A proteinúria (a comum é a proteína de Bence Jones) é o achado mais frequente, porém, às vezes, só é diagnosticada com exames mais sensíveis, como a imunoelektroforese da urina concentrada. A função renal pode estar alterada em metade dos casos. O ecocardiograma pode mostrar espessamento do miocárdio.

Se as lesões de pele estiverem presentes, a biópsia incisional será mais fácil e segura, porém a biópsia de pele normal quase sempre é negativa; nesses casos, a investigação pode ser feita com aspiração da gordura abdominal e biópsia retal, que são positivas em até 80%.

Os preparados para a análise histológica devem ser corados com o vermelho-congo e submetidos à visualização com a luz polarizada, emitindo, assim, fluorescência esverdeada. Na coloração de rotina com hematoxilina-eosina, em alguns casos, podem ser vistas concentrações homogêneas de material eosinofílico amorfo.

O diagnóstico diferencial é feito com doenças de depósito em geral, como mixedema e necrobiose lipídica.

Figura 12.8 - Aspirado de gordura abdominal corado com vermelho-congo; visualizado sob microscopia de luz polarizada, há birrefringência esverdeada



Fonte: What is Amyloidosis?.

12.3.2.6 Tratamento

Como na forma cutânea localizada, os tratamentos são insatisfatórios.

São utilizados esquemas imunossupressores e quimioterápicos em combinação, sendo semelhantes ao tratamento do mieloma. A associação a melhores resultados foi de prednisona e melfalana.

A sobrevida é de 12 a 24 meses, e entre as principais causas que levam ao óbito podemos citar as cardíacas (infarto do miocárdio, arritmias e insuficiência congestiva), seguidas da insuficiência renal (necessita de diálise).

12.4 PORFIRIAS

Trata-se de um grupo de doenças de origem metabólica associadas a várias deficiências enzimáticas no metabolismo do grupo heme, o que resulta em superprodução/acúmulo de produtos tóxicos. São 8 diferentes enzimas, e muitas manifestações acabam sendo superpostas entre os diferentes tipos. Basicamente, podemos classificá-las em porfirias agudas (forma neurovisceral) e porfirias cutâneas (formas crônicas com predomínio das manifestações dermatológicas).

12.4.1 Porfirias agudas

Neste grupo, há manifestações neurológicas (encefalopáticas e disautonômicas), além de sintomas gastrintestinais; não apresentam, no entanto, manifestações cutâneas. Nesse subgrupo puramente neurovisceral, há a porfiria de Doss e a porfiria intermitente aguda.

12.4.1.1 Epidemiologia

Alguns tipos são doenças raras e não possuem registros fidedignos, nem mesmo em literatura internacional; por isso se torna difícil estimar as incidências e prevalências reais da doença. A porfiria intermitente aguda, entretanto, chega a ter de 100 a 200 casos/100.000 habitantes em alguns países, quando se pensa nas alterações genéticas relacionadas. Alguns grupos populacionais podem ter incidências maiores de algumas porfirias específicas (por exemplo, a intermitente aguda é mais comum em países nórdicos). São mais comuns entre mulheres, devido ao papel dos hormônios estrogênicos. Como a maioria dos defeitos é herdada, as manifestações começam na infância e na adolescência.

12.4.1.2 Fisiopatologia

O grupo heme tem importância fisiológica em 2 órgãos: no fígado, onde é usado na elaboração do citocromo P450 e dos peroxissomos (na degradação do peróxido de hidrogênio, tendo papel antioxidativo) e na medula óssea (na elaboração da hemoglobina para o transporte de oxigênio). A produção maior é na medula óssea (80 a 85%), enquanto o restante ocorre no fígado. Oito enzimas do citosol e das mitocôndrias participam na via de metabolização do heme, e, se uma delas apresentar algum defeito de origem genética, as consequências poderão ser desastrosas. No caso das 2 formas agudas, apresentamos no Quadro 12.3 o resumo das alterações.

Quadro 12.3 - Porfirias agudas

	Porfiria de Doss	Porfiria aguda intermitente
Herança genética	Autossômica recessiva	Autossômica dominante
Enzimas	Ácido aminolevulínico desidratase (ALA-D)	Porfobilinogênio sintetase
Tipos	Hepática	Hepática
Apresentações clínicas	Neurológica + gastrintestinal	Neurológica + gastrintestinal
Porfirinas	Urinárias: sim Fecais: sim	Urinárias: sim Fecais: não

Com a deficiência dessas 2 enzimas, o metabolismo do heme leva ao acúmulo de ácido aminolevulínico desidrogenase (ALA-D) e porfobilinogênio, que são tóxicos para o sistema nervoso central e periférico, pelo seu dano oxidativo. No entanto, por ser um metabolismo muito importante para o organismo, somente sobrevivem (e manifestam os sintomas) aqueles que têm, ainda, defeitos parciais das enzimas (penetrância genética variável), e, por isso, o surgimento das manifestações depende da interação de fatores ambientais (como medicações, álcool, dieta pobre em carboidratos etc.) e orgânicos (hormonais, metabólicos como jejum prolongado etc.). O modo exato da interação genética com tais fatores é desconhecido.

12.4.1.3 Quadro clínico

Classicamente, manifestam-se sintomas gastrintestinais (fortes dores abdominais, náuseas, vômitos etc.) associados a

sinais de disautonomia (taquicardia, hipertensão, sudorese, febre e tremores), o que mimetiza o quadro de abdome agudo. Muitas vezes, os pacientes são submetidos a laparotomias exploradoras.

O grande diferencial ocorre quando surgem neuropatias periféricas, paralisia de pares cranianos, convulsões e encefalopatia (afasias, desorientação temporoespacial etc.), o que nos remete ao diagnóstico da porfíria. Sintomas psiquiátricos também fazem parte do quadro (agitação, alucinações, paranoia, depressão etc.). As lesões cutâneas são ausentes nessas formas agudas de porfíria.

As crises são recorrentes enquanto o diagnóstico correto não é fechado. Entre os fatores que levam a crises, estão álcool, infecções, anticoncepcionais e medicações que sofram metabolismo no citocromo P450, além dos ciclos menstruais.

Um fato curioso é que alguns pacientes relatam avermelhamento da urina quando exposta ao sol (apesar da situação inusitada); isso ocorre pela fotoinstabilidade do ALA-D, que sofre modificações moleculares com a luminosidade.

12.4.1.4 Métodos diagnósticos

Deve-se pensar nas porfirias agudas no caso de pacientes que tenham combinação de sintomas digestivos com sintomas neuropsiquiátricos.

Testes urinários simples (teste de Hoesch e teste de Watson-Schwartz) são capazes de detectar moléculas de porfobilinogênio na urina, desde que os níveis não estejam muito baixos (podem ocorrer falsos negativos).

As dosagens urinária e fecal de porfirinas, de preferência nos ataques, também podem ajudar no diagnóstico. A porfiria de Doss (deficiência de ALA-D) pode ser diagnosticada com microscopia fluorescente, positiva nos eritrócitos circulantes.

O diagnóstico diferencial se dá com diversas patologias de emergências clínico-cirúrgicas: abdome agudo inflamatório (apendicite, colecistite etc.), cetoacidose diabética, feocromocitoma, peritonite com encefalopatia hepática.

12.4.1.5 Tratamento

Inicialmente, deve ser feito tratamento de suporte com hidratação e aporte calórico com carboidratos (soro glicosado intravenoso). Sintomáticos para a dor e vômitos também podem ser usados. Nos casos não responsivos, deve-se iniciar a hematina (reposição intravenosa do heme), que também serve para gerar *feedback* negativo nas vias metabólicas.

12.4.2 Porfirias crônicas

Nesse subgrupo, existem formas crônicas e outras que combinam a cronicidade com surtos agudos recidivantes. Todas têm em comum a possibilidade de manifestações cutâneas, associadas ou não a outros achados sistêmicos. Como a porfiria cutânea tardia é a apresentação mais comum, suas manifestações podem ser semelhantes a outras formas mais raras e que não serão descritas neste texto.

12.4.2.1 Porfiria cutânea tardia

a) Epidemiologia

É a mais comum de todas, alcançando taxas de 4 casos/100.000 habitantes; novamente, a expressão do genótipo não se correlaciona diretamente com o fenótipo (nem todos os pacientes com alterações genéticas manifestam os sintomas da doença). Ela geralmente se inicia em indivíduos de meia-idade – a maioria acima dos 40 anos. As formas herdadas geneticamente se manifestam na infância. Não há predileção racial, sendo a forma adquirida mais comum em homens (provavelmente pela maior taxa de etilismo).

b) Fisiopatologia

As alterações relacionadas ao metabolismo do heme acontecem da mesma forma que nas variantes agudas. No caso da porfiria cutânea tardia, a luz visível leva a alterações moleculares das porfirinas, gerando radicais superóxidos que se concentram principalmente na pele, levando às vias inflamatórias características da doença. Toda a falha metabólica vem da deficiência da uroporfirinogênio descarboxilase, que é herdada de forma autossômica dominante. As demais variantes são resumidas no Quadro 12.4 (têm menor importância, pois são bem mais raras).

Existe uma forma familiar na qual a mutação leva à alteração estrutural da molécula enzimática, enquanto, na forma adquirida, ocorre apenas diminuição da atividade da enzima.

Em ambas as apresentações, as manifestações são desencadeadas por fatores que levam à interferência no metabolismo hepático: álcool (o principal), estrogênios e infecções (principalmente hepatite C e, recentemente, HIV); ao contrário do que acontece na forma aguda, outras medicações correspondem apenas a 5% dos desencadeantes

(cloroquina é a mais comum). Há, também, relatos de associação a lúpus eritematoso.

Quadro 12.4 - Porfirias crônicas

Subtipos	Herança genética	Enzimas	Tipos	Apresentações clínicas	Porfirinas
Porfíria eritropoética congênita	Autossômica recessiva	Uroporfirinogênio III sintetase	Eritropoética/ medula óssea	Cutânea	Excreção urinária Excreção fecal
Porfíria cutânea tardia	Autossômica dominante	Uroporfirinogênio descarboxilase	Hepática	Cutânea	Excreção urinária Excreção fecal; sem protoporfirinas
Porfíria hepatoeritropoética	Autossômica recessiva	Uroporfirinogênio descarboxilase	Hepática	Cutânea	Excreção urinária Excreção fecal, sem protoporfirinas
Coproporfíria hereditária	Autossômica dominante	Coproporfirinogênio oxidase	Hepática	Cutânea	Excreção urinária Excreção fecal importante

Porfiria variegata	Autossômica dominante	Protoporfirinogênio oxidase	Hepática	Neurológica + gastrintestinal + cutânea	Excreção urinária Excreção fecal majoritariamente de protoporfirinas
Protoporfiria eritropoética	Autossômica dominante	Ferroquelatase	Eritropoética/medula óssea	--	Sem excreção urinária Excreção fecal de protoporfirinas

c) Quadro clínico

#IMPORTANTE

As lesões bolhosas são a principal característica que aponta para o diagnóstico de porfiria cutânea tardia.

O destaque são a fotossensibilidade e a ausência de sintomas gástricos e neuropsiquiátricos. Entre as alterações cutâneas, estão:

- 1. Fotodano:** alterações em áreas expostas com eritema, hiperpigmentação e elastose;
- 2. Lesões bolhosas:** principal característica que aponta para o diagnóstico da porfiria cutânea tardia; bolhas tensas em áreas fotoexpostas (mãos, pescoço e face), com cicatrizes residuais e

formação de milium; as bolhas apresentam conteúdo hialino e base não inflamatória;

3. Lesões esclerodermiformes: principal causa de pseudoescleroderma, com áreas atróficas e hipocrômicas;

4. Hipertricose: aumento de pelos em áreas não androgênio-dependentes (temporal, frontal e malar).

Apesar do predomínio de lesões em áreas fotoexpostas, a sensibilidade ao sol não é sintomática; há fotossensibilidade, porém ela não é aguda como nas porfirias eritropoéticas. Nem todos chegam a comentar a alteração da cor da urina, que, contudo, não é infrequente.

Figura 12.9 - Porfiria com bolhas, vesículas e cicatrizes atróficas em áreas expostas



d) Métodos diagnósticos

Os achados clínicos são bem característicos e levam ao diagnóstico facilmente; para a confirmação, pode-se fazer pesquisa de porfirinas na urina (que deve ser de 24 horas, e não em uma amostra simples), revelando aumento dos 3 tipos (uro, proto e coproporfirinas), mas com predomínio da última. Vale ressaltar que a urina exposta à luz se torna

avermelhada (uma vez que as porfirinas são fotossensíveis). O aumento também está presente na análise fecal.

A histopatologia das bolhas mostra a clivagem subepidérmica (como nos penfigoides, e não nos pênfigos) e poucas células inflamatórias; a coloração com ácido periódico de Schiff (PAS) pode mostrar espessamento da membrana basal e da parede dos vasos.

Entre os exames gerais, são importantes o hemograma (usado para o tratamento), a função hepática e as sorologias (hepatites e HIV).

O diagnóstico diferencial é feito com doenças bolhosas subepidérmicas, como penfigoides (histopatologia com mais células inflamatórias), dermatite herpetiforme (mais pruriginosa), lúpus eritematoso (quando este tem bolhas; lembrar a sobreposição das 2 patologias) e epidermólise bolhosa adquirida (que pode ser idêntica, diferenciando-se apenas por estudos de biologia molecular).

Algumas medicações levam à reação fototóxica com bolhas, que é chamada pseudoporfiria (as dosagens urinárias estão normais); isso já foi descrito com anti-inflamatórios, furosemida e tetraciclinas.

e) Tratamento

Visa à redução dos níveis do heme, o que é obtido por meio das flebotomias (1 a 2 unidades de sangue total a cada 15 dias); o objetivo é manter a hemoglobina por volta de 12 g/dL.

A cloroquina, paradoxalmente, pois pode até desencadear porfiria se em doses altas, é usada em doses bem mais baixas

do que, por exemplo, no lúpus (125 mg, 2x/sem, *versus* 250 mg/d).

12.5 PELAGRA

12.5.1 Introdução

Doença com manifestações sistêmicas e cutâneas causada pela deficiência de vitamina B₃ (niacina), caracterizada classicamente pelos 4 “Ds”: Diarreia, Dermatite, Demência e Death (morte).

12.5.2 Epidemiologia

No passado, grandes epidemias eram associadas a populações subnutridas e a alguns grupos com dietas restritivas em que há carência de triptofano. Hoje, os casos são isolados e associados ao uso de medicações que impedem a absorção ou o processamento da niacina e a outras condições clínicas que levam a essas consequências. Atualmente, é comum em alcoólatras e usuários de drogas ilícitas, pacientes com transtornos alimentares (anorexia) e indivíduos institucionalizados em condições precárias. Não há predileção por raça ou sexo. Pode ocorrer em crianças, mas é rara. Os adultos são os mais acometidos. A síndrome do carcinoide (doença de Hartnup), em que o triptofano é utilizado para a síntese de serotonina, pode levar a um quadro semelhante ao da pelagra.

12.5.3 Fisiopatologia

A niacina é um cofator usado em enzimas importantes no metabolismo de oxidação e redução celulares (NAD e NADP).

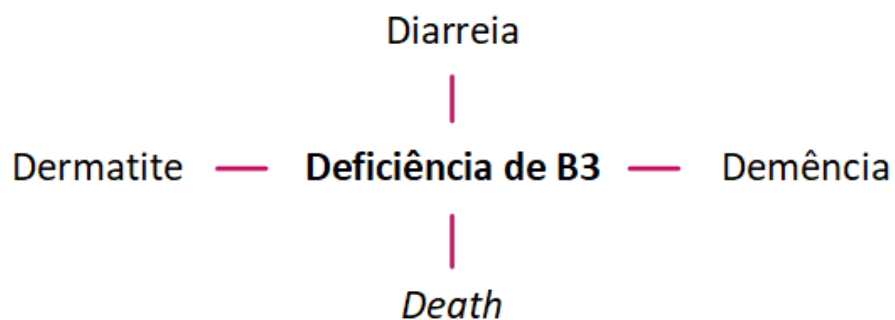
Logo, a função de vários órgãos pode ser alterada pela deficiência da vitamina B₃. De maneira não surpreendente, os órgãos primariamente afetados são aqueles em que o epitélio sofre constante renovação, como o trato gastrointestinal e a pele, necessitando de quantidades maiores de niacina. Podemos classificar a pelagra em primária, quando a deficiência está presente na dieta do indivíduo, e secundária, quando a quantidade nutricional é suficiente, mas existem outras condições que impedem a absorção e o metabolismo da niacina, como drogas (isoniazida, anticonvulsivantes e 5-fluoruracila), etilismo crônico, doenças inflamatórias intestinais, síndrome carcinoide, diálise, nutrição parenteral inadequada, deficiência dietética etc. A infecção pelo HIV pode provocar decréscimo dos níveis de triptofano, induzindo, assim, a um estado pelagroide.

12.5.4 Quadro clínico

Os primeiros sintomas correspondem a quadro de dispepsia e alteração do hábito intestinal (náuseas, vômitos e diarreia); pode haver, concomitantemente, sintomas psiquiátricos leves (irritabilidade, ansiedade, insônia e depressão). As manifestações cutâneas também são precoces e consistem em eritema (com a evolução, tornam-se eritematoacastanhadas), descamação, vesículas e bolhas em áreas fotoexpostas (mãos, antebraços, dorso dos pés, face e “V” do decote, que recebe o nome de “colar de casal”). No início, o quadro lembra queimadura solar simples. Já em estágios mais avançados, as lesões vão tornando-se placas espessas e ceratóticas (tipo “pele de ganso”), mantendo as discromias (hiperpigmentação). Erosões e fissuras na língua são comuns, o que pode dificultar a deglutição, agravando o quadro de desnutrição. O quadro neurológico de demência, confusão mental/encefalopatia e até coma é mais tardio. Neuropatias

periféricas e mielite são mais raras. As exacerbações são comuns nas reexposições ao sol, quando novamente ocorre o quadro de fotodermatite.

Figura 12.10 - Os 4 “Ds” associados à deficiência de vitamina B3 na pelagra



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 12.11 - Pelagra com o “colar de casal” e lesões em áreas fotoexpostas



Fonte: adaptado de *Images of Memorable Cases: 50 Years at the Bedside*, 2007.

12.5.5 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é eminentemente clínico e pode ser corroborado pelo teste terapêutico com a reposição de niacina/vitamina B₃ (ou complexo B, para simplificar). Raramente é feita sua dosagem, pois nenhuma medida específica satisfatória que mensure os níveis de niacina está disponível. Contudo, é possível dosar metabólitos na urina (piridona e N-metilnicotinamida), que estarão diminuídos. Os exames gerais podem refletir o estado nutricional, como anemia e hipoproteïnemia.

A biópsia para exame anatomopatológico é de dermatite inespecífica, e as bolhas, quando examinadas, mostram-se do tipo subepidérmico.

O diagnóstico diferencial se faz com doenças que cursam com fotossensibilidade: erupções medicamentosas e fotoeczemas, lúpus sistêmico, pênfigo foliáceo e porfiria cutânea tardia; nesses casos, os aspectos epidemiológicos da dieta ou das condições associadas à forma secundária (alcoolismo, uso de drogas, uso de isoniazida, infecção pelo HIV etc.) e os achados sistêmicos (diarreia e demência – lembrar dos 4 “Ds”) ajudam na resposta final.

12.5.6 Tratamento

O diagnóstico precoce evita possíveis complicações, e a resposta ao tratamento é prontamente resolutive. A simples reposição de niacina ou nicotinamida leva à resolução do quadro.

Deve-se iniciar a reposição com niacina (vitamina B3) assim que é levantada a hipótese de pelagra.

Enquanto está presente a pelagra, o paciente deve permanecer em repouso e evitar a exposição solar. Devido ao estado de desnutrição, deve ser instituída dieta hipercalórica e hiperproteica, com reposição de outras vitaminas. Nas formas secundárias, é necessário reverter o processo de base que impede o metabolismo normal da niacina (nesses casos, a reposição pura e simples pode não resolver).

12.6 COLAGENOSSES

Neste tópico, serão discutidas as patologias de interface com a Reumatologia, nas quais estão presentes os fenômenos de autoimunidade. Muitas vezes, as lesões cutâneas são a primeira manifestação da doença, e posteriormente os pacientes manifestam os sinais de comprometimento sistêmico. No entanto, muitos casos podem ficar apenas restritos à pele e são conduzidos inteiramente pelo dermatologista. O conhecimento do quadro clínico cutâneo dessas enfermidades ajuda na antecipação do diagnóstico e institui o tratamento precoce para evitar a pior evolução, que é a tendência na maioria dos casos.

12.6.1 Lúpus eritematoso

Grave doença reumatológica, autoimune, heterogênea, multissistêmica, caracterizada pela produção de autoanticorpos contra vários constituintes celulares, com espectro variando por meio das 3 formas clínicas principais:

lúpus eritematoso cutâneo crônico, lúpus eritematoso cutâneo subagudo e lúpus eritematoso sistêmico. Enquanto a primeira se caracteriza pela restrição da doença à pele, a última já manifesta o temido comprometimento de órgãos nobres, com possibilidade de desfechos fatais. No entanto, a doença pode ser dinâmica e uma forma pode evoluir para outra, às vezes dificultando a classificação didática.

A participação dos raios ultravioleta (UV) é importantíssima, em especial, no que tange à pele, onde diretamente induzem à formação de lesões. A dificuldade do tratamento será sempre presente, devido à necessidade de manutenção dos corticosteroides e suas conhecidas complicações. Para melhorar o entendimento da doença, serão discutidos seus aspectos de forma separada.

12.6.1.1 Lúpus eritematoso cutâneo crônico

O lúpus eritematoso cutâneo crônico, ou lúpus eritematoso discoide, é um quadro quase exclusivamente cutâneo, caracterizado por lesões bem definidas em áreas fotoexpostas e cuja morbidade está na evolução com cicatrizes inestésicas.

1. Epidemiologia: como todas as formas de lúpus, é mais frequente nas mulheres, tendo incidência maior em adultos jovens. Há relatos de acometimento mais frequente e mais grave nos negros. Alguns trabalhos mostraram associação ao tabagismo, sendo esse um fator que interfere negativamente na resposta ao tratamento;

2. Fisiopatologia: é desconhecida nos detalhes principais, mas se postula a participação de fatores múltiplos, sendo os mesmos em todas as formas do lúpus eritematoso:

a) Predisposição genética: por meio de alguns genes do HLA – antígeno leucocitário humano;

b) Fatores hormonais: explicam a incidência de 9:1 a favor de pacientes do sexo feminino;

c) Influência ambiental: por meio da participação dos raios UV;

d) Distúrbio imunológico: desencadeando a resposta inflamatória desenfreada que agride o próprio organismo. A agressão da pele se dá no nível da membrana basal, e acredita-se que aí se encontram os antígenos-alvo dos autoanticorpos.

3. Quadro clínico: inicialmente, manifesta-se com placas eritematosas com escamas grossas e aderidas (quando retiradas pelo examinador, percebe-se, na sua face inferior, a presença das espículas córneas, como se fosse uma cama de pregos). Essas placas são muito bem delimitadas, certas vezes com forma numular. Com a evolução, surge atrofia na porção central, mantendo as bordas elevadas e, também, discromias (hipo ou hiperpigmentação centrais). Os locais preferidos são áreas fotoexpostas, em especial, na face, no pavilhão auricular e no couro cabeludo; particularmente nesta última, pode levar a uma placa de alopecia cicatricial. Às vezes, as lesões surgem nos membros superiores e no tronco. Lesões mucosas (úlceras orais, placas atróficas) são raras. Como sintomas, os pacientes, com frequência, relatam ardor local e, eventualmente, discreto prurido. Com a evolução, as lesões não tratadas deixam cicatrizes atróficas e deprimidas, como se fosse uma mordida de lobo (daí a origem do nome “lúpus”). Cerca de 5 a 10% dos pacientes podem, em algum momento da vida, evoluir para o lúpus sistêmico;

Figura 12.12 - Lúpus discoide: lesões em placas e lesões cicatriciais



Fonte: *Atualizações no tratamento do lúpus cutâneo*, 2008.

4. Métodos diagnósticos: a apresentação clínica é bem característica, mas é sempre prudente a realização de exame histopatológico para confirmação, possibilitando maior segurança ao tratamento. Esse exame costuma apresentar dermatite de interface dermoepidérmica com infiltrado de linfócitos. Casos duvidosos podem ser complementados com exame da imunofluorescência direta, que mostra depósito de IgG, IgM e complemento na junção dermoepidérmica (chamada de banda lúpica); a diferença do lúpus discoide para o lúpus sistêmico é que, no primeiro, a banda lúpica só é positiva na lesão, enquanto no último pode ser positiva até na pele normal fotoexposta. Pode haver positividade do fator antinuclear (FAN) em alguns casos, mas sempre com títulos baixos (1:16). Também há a possibilidade de exames de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) falsos positivos. O diagnóstico diferencial pode ser feito com lesões de ceratoses actínicas (lesão pré-maligna), lesões eritematoescamosas como de psoríase ou tinha (não costumam ter fotossensibilidade), os

fotoeczemas e a erupção polimorfa à luz (não costumam provocar lesões residuais cicatriciais);

5. Tratamento: primeiramente, deve-se manter boa fotoproteção, com filtros que tenham fator de proteção solar 30, no mínimo, além de mudanças no comportamento da exposição. As lesões podem ser tratadas com corticoides de alta potência, mesmo quando se apresentem na face, pois, se o tratamento fica concentrado apenas na placa de lúpus, dificilmente ocorrem os efeitos colaterais dos corticoides tópicos (atrofia, estrias, discromias); alguns casos resistentes necessitam até mesmo de infiltração intralesional com triancinolona. O tratamento padrão-ouro é a cloroquina, que pode ser ministrada na forma do difosfato ou da hidroxicloroquina (com melhor resposta); o efeito é inibitório na inflamação, e a fotossensibilidade diminui. Seu principal efeito colateral é a retinopatia por depósito, por isso é necessário o acompanhamento oftalmológico anualmente. Alguns casos raros com pior evolução podem beneficiar-se dos esteroides sistêmicos por curto período.

12.6.1.2 Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

Seria uma forma intermediária entre o quadro de lúpus crônico e a forma sistêmica, tanto do ponto de vista cutâneo, pois as lesões são psoriasiformes, mas não chegam a provocar atrofia e sequelas cicatriciais, quanto do ponto de vista sistêmico, já que alguns pacientes podem ter algumas manifestações que estão entre os critérios clínicos de lúpus.

1. Epidemiologia: o lúpus subagudo não é a manifestação mais frequente do lúpus eritematoso, e somente 10% dos casos aparecem com essa apresentação em sua forma pura. Também é mais frequente em pacientes do sexo feminino, porém é rara em negros e mestiços (diferentemente da forma crônica). A faixa etária mais acometida é de jovens adultos e pacientes de

meia-idade. No caso de recém-nascidos com manifestações cutâneas de lúpus, é a forma mais comum;

2. Fisiopatologia: tem importante correlação com a exposição solar, pois os raios UV levam a aumento da expressão de certos antígenos nos queratinócitos, entre eles o antígeno Ro (SS-A) e o antígeno La (SS-B); a partir de então, são formados autoanticorpos voltados contra tais antígenos que o organismo não reconhece como próprios. Esse desconhecimento por parte do sistema imunológico parece estar correlacionado com predisposição genética do sistema HLA (há maior associação entre o lúpus cutâneo subagudo e os genes HLA-DR3 e HLA-DQw2.1);

3. Quadro clínico: inicia-se como quadro maculopapular em áreas fotoexpostas. Com a evolução, as lesões crescem e tornam-se eritematoescamosas, de configuração anular e aspecto psoriasiforme. Costumam apresentar ardor. Sintomatologias sistêmicas inespecíficas, como artralgia e fadiga, podem ocorrer em metade dos casos. Após a resolução das lesões, é pouco possível a ocorrência de cicatrizes, surgindo às vezes lesões residuais vitiligoides. Alguns pacientes podem preencher critérios para lúpus sistêmico, porém os quadros são mais brandos;

4. Métodos diagnósticos: a apresentação clínica com lesões eritematoescamosas anulares em área fotoexposta é bem característica, mas também é preferível realizar o exame histopatológico para confirmação, que tem o mesmo padrão de dermatite de interface citado. A imunofluorescência direta (banda lúpica) chega a ser positiva em até 50%. Na sorologia, o FAN pode ser positivo na maioria (quase 90%), porém os títulos costumam ser baixos (até 1:64); nos anticorpos específicos, a positividade de anti-Ro (anti-SS-A) chega a quase 40%, e as mulheres que apresentam essa alteração correm risco maior de terem filhos com lúpus neonatal e distúrbios cardíacos de condução, como bloqueios de ramo;

5. Tratamento: devido à exuberância das lesões que costumam ocupar grande porcentagem da área corpórea correspondente à pele exposta ao sol, muitos pacientes beneficiam-se do uso de

corticoides sistêmicos (prednisona 1 mg/kg); isso também vale para aqueles que venham a apresentar sintomas de acometimento sistêmico. Esse tratamento é realizado por período breve, e deve-se associar precocemente a cloroquina (difosfato ou hidroxicloroquina), que irá auxiliar no desmame do esteroide. Se as lesões se apresentarem em pequeno número, a preferência será para os corticoides tópicos de alta potência. Sempre manter, também, as medidas de fotoproteção. Já houve relato de melhora de pacientes com uso de talidomida, que deve ser reservada a mulheres que não estejam em idade fértil e que não responderam aos tratamentos citados.

Figura 12.13 - Lúpus subagudo com lesões eritematoescamosas de configuração anular



Fonte: *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (SCLE) Clinical Presentation*, 2018.

12.6.1.3 Lúpus eritematoso sistêmico

Forma mais grave, com acometimento de diversos sistemas por um processo inflamatório tecidual e vascular que pode ter

diversas manifestações cutâneas, inclusive as já citadas no lúpus cutâneo crônico e no subagudo. Por ser uma doença complexa e dinâmica, foram criados critérios, pela American College of Rheumatology, para fechar o diagnóstico e nortear os clínicos na dura jornada de combate a essa enfermidade. Múltiplos grupos de trabalho tentaram aperfeiçoar esses critérios, e, em 8 de agosto de 2012, foram publicados, na *Arthritis & Rheumatism*, os novos critérios propostos pelo grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics).

Os dermatologistas, com frequência, são os que primeiramente têm contato com o paciente, já que muitos abrem o quadro com lesões cutâneas.

1. Epidemiologia: é uma doença típica de mulheres jovens, com acometimento de 9 mulheres para cada homem. A faixa etária mais acometida é de 30 a 40 anos, mas pode ter início na puberdade e é rara entre idosos. Apesar de alguns trabalhos mostrarem relação com alguns subtipos de HLA, não é comum encontrar história de acometimento familiar. É frequente em negros, nos quais também é mais grave;

2. Fisiopatologia: geneticamente, a base é a mesma descrita nos subtipos anteriores, associando-se aos mesmos tipos de HLA (DR3, B8, DR2 e B7). Houve relatos de casos associados à deficiência de complemento, mais especificamente C2 e C4. Os demais fatores etiopatogênicos supostamente implicados (hormonais, raios UV, distúrbio imunológico) já foram mencionados (lúpus cutâneo crônico);

3. Quadro clínico: para chegar ao diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, pode-se lançar mão dos critérios propostos pelo grupo SLICC. Vários critérios possíveis foram apresentados por esses especialistas, abrangendo os diferentes sistemas de órgãos afetados pelo lúpus; após sua derivação e validação, chegaram-se a 17 critérios. Destacamos os seguintes critérios clínicos: lúpus cutâneo agudo (rash

malar); lúpus cutâneo crônico (lesão discoide); úlceras orais; alopecia não cicatricial; sinovite (artrite não erosiva); serosite (pleurite ou pericardite); lesão renal (proteinúria e cilindrúria); sinais e sintomas neurológicos (convulsões, psicose lúpica); anemia hemolítica (com reticulocitose); leucopenia ou linfopenia; trombocitopenia. Já como critérios imunológicos, citamos: valores de FAN acima dos limites de referência laboratoriais; valor de anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) acima dos limites de referência laboratoriais; anticorpos anti-Sm positivo; anticorpos antifosfolípide positivos; fatores do complemento diminuídos; Teste de Coombs direto positivo.

Para o diagnóstico de lúpus, deve haver 4 critérios clínicos e imunológicos, e pelo menos 1 tem de ser clínico e 1 imunológico, ou o paciente deverá ter nefrite lúpica confirmada por biópsia na presença de FAN ou anti-dsDNA. Essa nova classificação foi mais sensível (97% para 83%; $P < 0,0001$) do que a atualmente usada, mas menos específica (84 para 96%; $P < 0,0001$).

Entre as lesões mais características no lúpus sistêmico, está o rash malar “em asa de borboleta”, que são placas eritematosas, pouco infiltradas, mas com edema, distribuídas como uma máscara no centro facial; nela é possível encontrar fina descamação e, eventualmente, erosões.

Outras lesões possíveis são urticária, vasculite e púrpuras palpáveis, lesões bolhosas, lesões de lúpus crônico e subagudo já descritas. Também na porção periungueal dos dedos das mãos são vistos pontos hemorrágicos e telangiectasias que representam vasculite dos capilares periféricos. As lesões mucosas manifestam-se como ulcerações no palato ou na mucosa jugal. Devem-se citar, ainda, as lesões do couro cabeludo, que podem ser discoides cicatriciais ou na forma de alopecia difusa não cicatricial.

Entre as medidas gerais, devem-se evitar a exposição à luz solar e o tabagismo. Todos os pacientes devem receber cloroquina, que, além de trazer algum controle à doença, entra como poupador de corticoide. Este também é usado na maioria dos pacientes, e a dose varia de acordo com a gravidade do caso; a prednisona é o mais utilizado (0,125 a 2 mg/kg/d). Outros imunossupressores, como metotrexato e azatioprina, são utilizados em casos de acometimento de múltiplos órgãos.

Figura 12.14 - Forma sistêmica do lúpus eritematoso, com *rash* malar “em asa de borboleta”



12.6.2 Dermatomiosite

Afecção autoimune comumente com comprometimento miopático inflamatório aliado a quadro cutâneo característico e que pode apresentar acometimento de órgãos internos

como esôfago, pulmão e coração nos casos mais graves. Casos em idosos merecem atenção especial, pois podem fazer parte de uma síndrome paraneoplásica com neoplasias ocultas, somente diagnosticadas após a manifestação dessa doença.

1. Epidemiologia: não é frequente, e a incidência em alguns países chega a quase 0,5 a 1 caso para cada 100.000 habitantes. Os caucasianos são mais acometidos, mas há variabilidade de acordo com o país. A incidência também é maior nas mulheres, assim como em outras colagenoses, e as taxas são de 2 mulheres para cada homem. Pode atingir indivíduos de qualquer idade, entretanto há 2 picos: um em crianças (dermatomiosite juvenil) e outro em adultos; o primeiro tem comportamento mais benigno com resolução mais rápida, enquanto o segundo pode ter até desfecho fatal, se associado à neoplasia;

2. Fisiopatologia: é desconhecida, e acredita-se que o mecanismo cutâneo seja o mesmo do lúpus eritematoso, com agressão citotóxica mediada por linfócitos contra antígenos presentes na transição dermoepidérmica; já o componente da miosite parece ocorrer secundariamente à inflamação vascular. Como desencadeante para os mecanismos autoimunes, postula-se a participação de antígenos virais, uso de medicações e reação a certas substâncias, como implantes de silicone e paraneoplasias. Os raios UV também contribuem para o agravamento do quadro. A predisposição genética existe, mas ainda não há consenso de quais genes teriam maior associação;

3. Quadro clínico: mais da metade dos pacientes tem início apenas com as manifestações dermatológicas; nos demais, é concomitante ao comprometimento muscular, e em uma parcela pequena ocorre primeiramente à miosite. Nem todos chegam a ter alterações musculares, sendo então usada a denominação dermatomiosite sine miosite (dermatomiosite amiopática). As lesões apresentam-se como placas eritematovioláceas com leve descamação, predominando em áreas fotoexpostas; quando se estabelecem ao redor dos olhos, são muito

características, chamadas rash heliotrópico. Também são particulares as pequenas placas eritematosas sobre as articulações metacarpofalangianas e interfalangianas, chamadas pápulas de Gottron. Associação de heliotropo, pápulas de Gottron e fotossensibilidade é extremamente favorável ao diagnóstico de dermatomiosite. Ainda nas mãos, podem ser vistas telangiectasias periungueais, que fornecem indício de possível comprometimento vascular inflamatório. Alguns pacientes apresentam nas áreas fotoexpostas as placas de poiquilodermia: atróficas, eritematoacastanhadas e com telangiectasias. Raramente podem existir nódulos amarelados por depósito de cálcio, a calcinose cutânea (mais frequente na dermatomiosite juvenil). O comprometimento muscular aparece na forma de fraqueza proximal, e os pacientes queixam-se de dificuldade para realizar algumas atividades do dia a dia, como pentear o cabelo, pendurar roupas ou levantar-se de cadeiras. Outros achados sistêmicos inespecíficos podem ser queda do estado geral, artralguas e fenômeno de Raynaud. A disfagia alta comum é provocada pelo comprometimento da motilidade esofágica. O processo inflamatório pulmonar é uma importante causa de morte. As manifestações cardíacas ocorrem por meio de arritmias por distúrbios de condução;

Figura 12.15 - Principais achados clínicos de dermatomiosite



Fonte: acervo Medcel.

Figura 12.16 - Paciente com dermatomiosite apresentando placas eritematosas e descamação em áreas fotoexpostas: notar a cor tendendo ao violáceo



Figura 12.17 - Presença de heliotropo



Fonte: *Dermatomiosite*, 2008.

Figura 12.18 - Pápulas de Gottron: placas eritematosas sobre as articulações metacarpofalângianas



Fonte: *Dermatomiosite*, 2008.

4. Métodos diagnósticos: as lesões dermatológicas características, o heliotropo e as pápulas de Gottron, em paciente com fotossensibilidade e fraqueza muscular proximal, fecham o diagnóstico de forma simples. Do ponto de vista dermatológico, a biópsia com exame anatomopatológico mostra dermatite linfocítica com agressão da camada basal, exatamente como no lúpus eritematoso. Se houver comprometimento muscular, haverá aumento de enzimas do grupo da creatinofosfoquinase (CPK). Muitos pacientes também têm elevação do FAN em altos títulos (> 1:128). A positividade de anti-Jo-1 proporciona maior risco de comprometimento pulmonar. A avaliação da miosite pode ser realizada com a ressonância magnética (que se altera mesmo em fases precoces), a eletroneuromiografia e, em último caso, a biópsia muscular. Estudos da motilidade esofágica (esofagodeglutograma com bário contrastado ou manometria) podem ser necessários em caso de disfagia. Em pacientes adultos, deve ser feito *screening* para neoplasia oculta no

momento do diagnóstico, anualmente nos 3 primeiros anos e posteriormente de acordo com sintomatologia, sempre direcionada, a princípio, por história clínica e exame físico completos, e, na normalidade destes, aposta-se nos mais frequentes para os homens (próstata, pulmão, estômago e cólon) e as mulheres (mama, ovários, cólon e pulmão);

5. Diagnóstico diferencial: o principal se faz dentro do grupo das colagenoses, como o lúpus eritematoso sistêmico e a doença mista do tecido conjuntivo. Lesões por farmacodermia com fotossensibilidade e os fotoeczemas também são semelhantes. As porfirias e a pelagra podem ter eritemas com fotossensibilidade, mas têm outros achados dermatológicos típicos;

6. Tratamento: o principal alvo do tratamento é o controle da inflamação muscular, e para isso é necessário o emprego de corticosteroides sistêmicos (prednisona 1 mg/kg), de preferência associados a outros imunossupressores, que vão servir para auxiliar o desmame dos esteroides (entre eles, estão metotrexato, azatioprina e ciclosporina). O quadro dermatológico não costuma responder tão bem e necessita de medidas de fotoproteção ampla (protetores solares, roupas e mudanças de hábitos de exposição). O difosfato de cloroquina (ou mais modernamente, a hidroxicloroquina) pode ter papel importante na diminuição da fotossensibilidade. Os casos associados a neoplasias podem ter cura, caso seja possível, também, a erradicação da malignidade.

12.6.3 Esclerodermia

Trata-se de uma colagenose de amplo espectro clínico, variando de formas localizadas estritamente na pele (morfeia), passando por formas sistêmicas mais delimitadas (síndrome CREST) e terminando na forma mais agressiva, com comprometimento orgânico múltiplo: a esclerose sistêmica difusa.

Todas têm aumento da produção de colágeno em comum nos tecidos, levando à fibrose difusa, e eventualmente há a associação de distúrbios vasculares, tanto na pele quanto em órgãos internos. Pela grande diferença entre os 3 subtipos, eles serão abordados separadamente para melhor compreensão didática.

12.6.3.1 Morfeia

Também conhecida como esclerodermia cutânea localizada, pois o processo de fibrose restringe-se à derme e ao tecido subcutâneo, sem comprometimento sistêmico associado.

1. Epidemiologia: a incidência é de cerca de 2 a 3 casos para cada 100.000 habitantes (pode, inclusive, ser maior, pois alguns casos são tão discretos que os pacientes nem procuram atendimento dermatológico). Há divisão na faixa etária, com metade dos casos acometendo a faixa pediátrica e a outra acometendo os adultos. Há predominância no sexo feminino, que não é tão marcante (3:1), havendo igualdade entre as crianças acometidas;

2. Fisiopatologia: é desconhecida, e se acredita em algum estímulo antigênico que leve à atividade inflamatória autoimune, na qual um aumento na produção de certas citocinas acarrete um estímulo dos fibroblastos, culminando com a excessiva fabricação de colágeno. Alguns estudos demonstraram aumento de IL-4 (interleucina-4) e TGF-beta (fator transformador de crescimento beta) nas lesões de morfeia. Entre os estímulos antigênicos, já houve relatos da associação a infecções por *Borrelia* sp.;

3. Quadro clínico: a forma mais comum é a morfeia em placas, com lesões atróficas, endurecidas, de cor acastanhada e formas diversas; a profundidade de comprometimento das lesões é variável. A área mais afetada é o tronco. No início do quadro, as lesões podem apresentar alteração da coloração ao redor da placa, tendendo a um tom violáceo (“anel lilás”). Uma

forma particular é a linear, que acomete o couro cabeludo e a região frontal, chamada “golpe de sabre”. Há, também, variantes mais raras com lesões queloides, além de paniculite (acometimento profundo do tecido celular subcutâneo). Formas extensas e generalizadas aumentam a comorbidade do quadro, principalmente em crianças, quando podem afetar o desenvolvimento osteomuscular;

Figura 12.19 - Morfeia: placa atrófica hipocrômica com borda acastanhada e consistência endurecida no dorso



Figura 12.20 - “Golpe de sabre”: placa atrófica hipocrômica na região frontal e no couro cabeludo



Fonte: *Revisão das Manifestações Extracutâneas da Esclerose Localizada*, 2018.

4. Métodos diagnósticos: o diagnóstico é clínico, mas pode ser confirmado com biópsia para exame anatomopatológico; este mostra um processo de espessamento e homogeneização das fibras de colágeno na derme, sendo a epiderme normal. Como a doença é restrita à pele, os exames laboratoriais quase nada agregam ao diagnóstico; eventualmente podem ser encontrados eosinofilia no hemograma e aumento da VHS. Alguns pacientes podem ter FAN positivo em títulos baixos. Todos esses achados são inespecíficos e podem estar presentes em outras doenças reumatológicas. O principal diagnóstico diferencial é com o líquen escleroso e atrófico, que cursa com placas no tronco (o exame histopatológico diferencia as 2 patologias);

5. Tratamento: a maioria dos casos é leve e pode ser controlada com medidas conservadoras, como corticosteroides tópicos de alta potência, como clobetasol e betametasona, associados a vitamina E 400 a 800 UI/d. Os casos com rápida progressão e lesões extensas necessitam de tratamento mais

agressivo, com corticosteroides sistêmicos ou outros agentes citotóxicos, entre eles o metotrexato. Alguns autores mostraram boas respostas com a fototerapia do tipo PUVA (Psoraleno + UVA).

A maioria dos casos de morfeia pode ser controlada com medidas conservadoras, como corticoides tópicos de alta potência associados a vitamina E.

12.6.3.2 Síndrome CREST

CREST é um acrônimo para Calcinose, Raynaud, Esofagite, eSclerodactilia e Telangiectasias, sendo uma síndrome de esclerodermia sistêmica em uma forma mais indolente e localizada, com prognóstico melhor do que a sistêmica difusa.

1. Epidemiologia: devido à dificuldade de padronização da classificação da esclerodermia, a maioria dos estudos epidemiológicos traz dados sobre esclerodermia sistêmica *lato sensu*, com taxas variando de 0,3 a 2 casos para cada 100.000 habitantes; acredita-se, no entanto, que 25% desses casos sejam atribuíveis à CREST. Em termos raciais, há maior incidência e prevalência entre os negros e algumas populações indígenas. Também é mais comum em mulheres, com relação de 5 casos para cada homem; muitas pacientes, inclusive, têm início no pós-parto tardio. A idade de início são a terceira e a quarta décadas, mas pode acometer qualquer faixa etária (tende a ser mais precoce em negros);

2. Fisiopatologia: o evento inicial é seguido pela ação de infiltrado inflamatório mononuclear (de predomínio linfocitário), o que é comprovado com biópsia precoce em lesões iniciais de esclerodermia; essas células inflamatórias são responsáveis pela produção de citocinas como o TGF-beta, que estimulam os

fibroblastos a produzirem colágeno de forma excessiva, ocorrendo um depósito que toma conta dos tecidos envolvidos. Falta descobrir o evento inicial que provoca a ativação das células mononucleares: há hipóteses de agentes infecciosos, químicos, hormonais e genéticos (microquimerismo);

3. Quadro clínico: o evento que se manifesta primeiramente é o fenômeno de Raynaud, consistindo em disautonomia da vasculatura periférica, combinada com lesão do endotélio, que promove diminuição do lúmen vascular. Clinicamente, é trifásico, com palidez na primeira fase, seguida da cianose e terminando com o eritema (a correlação seria da vasoconstrição, seguida da estase sanguínea com dessaturação da hemoglobina e, por último, a fase de reperfusão). Esses achados são bem visíveis nos dedos das mãos, principalmente com a exposição ao frio. A calcinose é a deposição patológica de cálcio nos tecidos acometidos, do tipo distrófica, pois são normais os níveis séricos desse íon, bem como os de fósforo e de fosfatase alcalina (não há alteração do metabolismo ósseo). As lesões podem ser subclínicas ou manifestar-se como nódulos que drenam um material esbranquiçado. A dor é frequente, e podem ocorrer surtos inflamatórios intermitentes. O comprometimento esofágico se dá na porção distal, onde predominam fibras musculares lisas, e culmina com o refluxo gastroesofágico, gerando a metaplasia da mucosa (esôfago de Barrett) como complicação, além de risco maior de pneumonia aspirativa. As telangiectasias são microvarizes não pulsáteis que formam lesões semelhantes a *spider nevus*, sendo mais comuns na face e no tronco. A esclerodactilia compreende o espessamento e o endurecimento da pele dos dedos das mãos, perdendo-se as dobras e pregas e, às vezes, levando à formação de fissuras; alguns apresentam telangiectasias e hemorragias periungueais. Os demais exames inflamatórios podem mostrar a atividade da doença e são úteis no acompanhamento (por exemplo, VHS, proteína C reativa etc.);

O primeiro evento a se manifestar na síndrome CREST é o fenômeno de Reynaud, que consiste em disautonomia da vasculatura periférica, combinada com lesão do endotélio, que promove diminuição do lúmen vascular.

4. Tratamento: por ser uma doença sistêmica de difícil controle, é necessária abordagem holística multidisciplinar. Das alterações, a mais resistente aos tratamentos é a calcinose, pois nem mesmo a corticoterapia sistêmica é capaz de controlar o quadro; como não há ainda uma terapia de escolha, pode-se tentar associação a bisfosfonato (alendronato) e bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem). Também para o tratamento do fenômeno de Raynaud essa categoria de anti-hipertensivos pode funcionar, no entanto são usados aqueles de longa duração, como o nifedipino; além disso, as medidas comportamentais que evitam a exposição ao frio e restrição do tabagismo podem ser bem eficazes. Devem ser evitados tratamentos com betabloqueadores. O tratamento da disfunção esofágica é o mesmo utilizado para o refluxo gastroesofágico, com bloqueadores da bomba de prótons (omeprazol) e os procinéticos, que aumentam a motilidade gástrica e a pressão no esfíncter (bromoprida); também aqui são válidas as medidas comportamentais (dieta fracionada, evitar líquido nas refeições etc.). As telangiectasias são tratadas com laser específico. A esclerose pode ser controlada com os corticoides sistêmicos, e a prednisona é a mais utilizada. Alguns estudos pequenos mostraram boa resposta com uso de D-penicilamina.

Quadro 12.5 - Síndrome CREST

C	Calcinose
R	Fenômeno de Raynaud
E	Esofagite
S	eSclerodactilia
T	Telangiectasia

Como métodos diagnósticos, os exames laboratoriais que ajudam na investigação da síndrome CREST são: FAN; anticentrômero (pode ser positivo em até 50% dos casos, com títulos altos, porém não tem especificidade); anti-Scl-70 (também pode ser positivo, assim como na forma de esclerodermia sistêmica difusa); manometria esofágica (para confirmar a dismotilidade que se restringe ao terço distal); tomografia computadorizada (é mais sensível do que a radiografia para detecção de nódulos suspeitos de calcinose).

12.6.3.3 Esclerose sistêmica difusa

Forma sistêmica progressiva com graves repercussões para o organismo e que pode ser fatal quando associada a complicações cardiopulmonares ou renais.

1. Epidemiologia: não tem frequência alta, com menos de 1 caso para cada 100.000 habitantes ao ano e prevalência de 5 a 10 casos para cada 100.000 habitantes. O acometimento preferencial do sexo feminino é marcante, pois a proporção é de 4 mulheres para cada homem. Não há predileção por raças

ou predomínio em alguma região geográfica. Pode acometer qualquer faixa etária, mas tem maior incidência nos adultos jovens e de meia-idade;

2. Fisiopatologia: como mencionado nos subtipos descritos, a causa parece resultar de interação entre fenômenos imunológicos autoimunes e vasculares, culminando com a superprodução de colágeno. A base para o desencadeamento da doença sistêmica é desconhecida, mas certamente tem participação genética; alguns trabalhos mostraram associação a HLA-B8 e HLA-DR12. Também já houve estudos que mostraram células-tronco após o parto, o que promoveria reação imunológica por meio do microquimerismo. Fatores ambientais também já foram associados, como casos desencadeados pela exposição à sílica, bem como alguns relatos isolados após o implante de próteses de silicone;

3. Quadro clínico: a forma difusa da esclerodermia sistêmica tem evolução rapidamente progressiva, na qual o pródromo com manifestações inespecíficas (fraqueza, artralguas, febre baixa) e o fenômeno de Raynaud são curtos (diferentemente da forma localizada CREST, em que esse pródromo pode durar anos). Vale ressaltar que a esclerose sistêmica, incluindo a CREST, é a doença do tecido conjuntivo que tem maior associação com o Raynaud, presente em até 90% dos casos. Seguindo a fase prodrômica, já se iniciam as manifestações da esclerose, que, na pele, não fica restrita às extremidades (esclerodactilia), mas também leva a comprometimento central (tronco). Além disso, propaga-se para órgãos internos, promovendo fibrose dos sistemas gastrointestinal, pulmonar, renal e cardíaco; a sintomatologia dependerá do grau de acometimento interno. Outras manifestações cutâneas podem estar presentes, como telangiectasias na face e nos dedos das mãos, calcinose subcutânea e microstomia (lábios finos e dificuldade para abrir a boca pela esclerose). As complicações cardíacas, pulmonares e renais costumam levar a óbito;

4. Métodos diagnósticos: a investigação laboratorial toma o mesmo rumo que na forma CREST localizada.

a) Exames de fase aguda: aumento de VHS e proteína C reativa;

b) Hemograma: pode cursar com anemia normocítica e normocrômica (anemia de doença crônica) e, eventualmente, eosinofilia leve;

c) FAN positivo, em quase 90% dos casos, sendo os padrões nucleolar, centromérico e homogêneo os mais frequentes;

d) Positividade de Scl-70 (topoisomerase I), que tem alta especificidade para a forma difusa (apesar de ser positivo em apenas 25% dos pacientes) e também indica pior prognóstico;

e) Fator reumatoide: pode ser positivo, mas é um achado inespecífico;

f) Critérios recentes desenvolvidos pelo American College of Rheumatology em conjunto com a EULAR (European League Against Rheumatism) visam aumentar a sensibilidade para casos iniciais e de acometimento cutâneo exclusivo. São eles:

- Espessamento cutâneo estendendo-se até a região proximal às articulações metacarpofalangianas dos quirodáctilos de ambas as mãos: 9 (critério suficiente);

- Espessamento cutâneo dos quirodáctilos (contar somente o maior escore):

 - ◇ Dedos “em salsicha”: 2.

 - ◇ Esclerodactilia distal à articulação metacarpofalangiana, porém proximal à interfalângiana proximal: 4.

g) Lesões nas pontas dos dedos (contar somente o maior escore):

- Úlceras digitais: 2;

- Cicatrizes tipo pitting: 3;

- Telangiectasias: 2;

- Anormalidade de capilares periungueais: 2;

- Hipertensão da artéria pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial: 2;

- Fenômeno de Raynaud: 3;

- Autoanticorpos (escore máximo): 3;
- Anticentrômero: 3;
- Antitopoisomerase I (anti-Scl-70): 3;
- Anti-RNA polimerase III: 3.

h) Escore ≥ 9 se traduz em esclerodermia sistêmica.

1. Diagnóstico diferencial: o único, na sua forma completa, é a pseudoesclerodermia, que engloba várias entidades – fasciite eosinofílica, síndrome eosinofilia-mialgia pela ingestão de triptofano, escleromixedema pelo depósito de mucina etc.;

2. Tratamento: a abordagem é semelhante à da forma CREST, com uso de corticosteroides e outros imunossupressores para impedir a progressão da esclerose, e nos casos com comprometimento de órgãos internos; podem ser substituídos por ciclofosfamida e metotrexato para evitar os efeitos colaterais do uso prolongado. A D-penicilamina também já se mostrou eficaz em alguns casos relatados. As manifestações vasculares são tratadas com bloqueadores dos canais de cálcio. Na abordagem multidisciplinar, é importante o acompanhamento pulmonar com testes de função periódicos para detectar a fibrose e/ou a hipertensão pulmonar em fases precoces. Da mesma forma, deve-se monitorizar a função renal com exames regulares. Fisioterapia ajuda a prevenir contraturas e permite melhor mobilidade nas atividades diárias.

Figura 12.21 - Microstomia gerada pela esclerose angular



12.6.3.4 Líquen escleroso

- 1. Sinonímia:** líquen escleroatrófico; balanite xerótica obliterante; craurose vulvar. Doença inflamatória crônica que cursa com a atrofia da epiderme e lesões hipocrômicas, podendo ter manifestações genitais e extragenitais;
- 2. Epidemiologia:** faltam estudos epidemiológicos que apresentem números consistentes sobre a real incidência da doença, mas pela prática clínica se percebe que não é uma doença tão rara. É mais comum em adultos jovens, e grande parcela pode ocorrer em crianças. A maioria absoluta é vista em mulheres, com taxas de 5 casos para cada homem. Não há predileção racial, mas pode ser subdiagnosticada em caucasianos pela discríção das lesões hipocrômicas;
- 3. Fisiopatologia:** ainda é desconhecida, e sabe-se por alguns estudos que pode haver a formação de autoanticorpos contra uma proteína da matriz extracelular. Além disso, há alteração na atividade de fibroblastos que promove aumento da fibrose tecidual; alguns acreditam que o líquen escleroso seja parte de

um espectro da esclerodermia. Vale ressaltar a participação de fatores hormonais, pois alguns estudos mostraram o desencadeamento em menopausadas que iniciaram o uso de anticoncepcionais. Também há relatos anedóticos da associação a infecções por *Borrelia* mostradas por estudos imuno-histoquímicos;

4. Quadro clínico: normalmente, a primeira manifestação são os sintomas localizados (vulva e pênis), que podem ser o prurido e/ou o ardor; a sintomatologia também pode ser vista nas lesões extragenitais. A manifestação cutânea é iniciada por pápulas que coalescem e levam à formação de placa atrófica e hipocrômica, que pode variar de poucos milímetros a vários centímetros. As formas são bizarras e variadas. A localização nas formas genitais são a vulva e o introito vaginal; no pênis, localiza-se na glândula e no prepúcio adjacente. Na forma extragenital, pode surgir em qualquer local, mas é mais comum no tronco e na nuca. Surpreendentemente, são raras as lesões na mucosa oral. Não há relatos do comprometimento sistêmico pela doença. As lesões crônicas que venham a apresentar úlceras que não cicatrizam devem ser biopsiadas devido ao risco de transformação em carcinoma espinocelular;

5. Métodos diagnósticos: o diagnóstico é eminentemente clínico, e não há exames de análise clínica que auxiliem nesse processo. O exame anatomopatológico deve ser realizado em alguns casos que necessitem de diferenciação da esclerodermia localizada (morfeia), pois ambos cursam com lesões atróficas e acrômicas. A histopatologia evidencia atrofia da epiderme aliada à dermatite da interface tipo liquenoide. Outro diagnóstico diferencial é o vitiligo, mas este não cursa com alterações da textura e do relevo da pele;

6. Tratamento: visa principalmente controlar a progressão da doença e dos sintomas associados, já que a reversão completa do quadro é muito improvável. Para isso, usam-se corticosteroides potentes na lesão (betametasona e clobetasol). Há opções cirúrgicas para casos com sequelas, nos quais o ato sexual fica prejudicado, principalmente para homens

(postectomia); as lesões ulceradas devem ser investigadas para evitar a não percepção da transformação maligna.

Figura 12.22 - Placa atrófica e acrômica de consistência endurecida no dorso: notar a região eritematosa no local da biópsia que confirmou o diagnóstico de líquen escleroso



A maior diferença clínica entre o vitiligo e o líquen escleroso reside na textura atrófica encontrada no último.



Você **conhece** as manifestações **dermatológicas** das **colagenoses?**

O conhecimento do quadro clínico cutâneo dessas enfermidades ajuda na antecipação do diagnóstico e institui o tratamento precoce para evitar a pior evolução, que é a tendência, na maioria dos casos. Em resumo dessas manifestações cutâneas, temos as diferentes apresentações do lúpus (agudo, subagudo e crônico), as alterações da dermatomiosite (fotossensibilidade, rash heliotropo e pápulas de Gottron), e os achados na esclerodermia na sua forma localizada (placas atróficas na morfeia), ou nas sistêmicas (telangectasias, calcinoses e esclerose difusa).

TUMORES MALIGNOS

Alexandre Evaristo Zeni Rodrigues

Andrey Malvestiti

13

Você é capaz de **correlacionar** o estadiamento e as **margens cirúrgicas** do tratamento do **melanoma?**

13.1 PRÉ-MALIGNOS

São as lesões com alterações displásicas que têm grande potencial para evoluírem para carcinomas invasivos, mas que podem permanecer *in situ* por muitos anos.

13.1.1 Ceratoses actínicas

São as lesões pré-malignas mais comuns e que têm potencial de se transformarem em carcinoma espinocelular (CEC); raros autores já as consideram um CEC *in situ*. Na realidade, é impossível prever sua transformação, e muitas vezes elas são tratadas profilaticamente, a fim de evitar essa temida complicação. Em alguns países com população caucasiana,

está entre as principais causas de visita ao dermatologista (nos Estados Unidos, é a segunda).

13.1.1.1 Epidemiologia

É extremamente frequente em pacientes com pele fototipos I, II e III, chegando à incidência de 15 a 20% nos países do hemisfério Norte (em países tropicais, como a Austrália, pode chegar a 40% da população adulta). É mais comum em adultos de meia-idade e idosos (não surge em crianças) e também é mais vista em homens.

Quadro 13.1 - Classificação de Fitzpatrick para fototipos de pele

Fototipos	Descrições	Sensibilidade ao sol
I - Branca	Pele muito branca, cabelo em geral ruivo. A pele queima com facilidade e dificilmente se bronzeia	Muito sensível
II - Branca	Pele branca, cabelos loiros e olhos claros. A pele queima com facilidade e bronzeia moderada e uniformemente	Sensível
III - Moreno-clara	Pele branca, cabelos castanhos escuros e pretos. A pele queima e bronzeia moderada e uniformemente	Normal

IV - Morena moderada	Pele clara ou bege, incluindo pessoas orientais. A pele queima pouco e bronzeia fácil e moderadamente	Normal
V - Moreno-escuro	Pele parda escura ou marrom médio (pessoas mulatas). Queima raramente, bronzeia muito e mancha com facilidade	Pouco sensível
VI - Negra	Pele totalmente pigmentada (negra). Queima raramente, bronzeia muito e mancha com facilidade	Resistente

Fonte: adaptado de *Cancer of the Skin*.

13.1.1.2 Fisiopatologia

Está diretamente correlacionada à exposição crônica ao sol, o que leva a dano cumulativo pelos raios ultravioleta (UV), traduzindo-se em alterações do DNA de queratinócitos, responsáveis pela inativação dos genes supressores tumorais; com isso, as displasias que ocorrem nas células da epiderme não são inibidas, o que pode gerar um clone de células neoplásicas. Há também perdas de vigilância imunológica que ocorrem, por exemplo, em transplantados sob a ação de imunossupressores. Nesses, a incidência de ceratoses actínicas e CECs é aumentada. Alguns trabalhos mostraram associação, em alguns pacientes, com o vírus HPV.

13.1.1.3 Quadro clínico

As lesões iniciais surgem como pequenas placas eritematosas cuja superfície é áspera; ao exame, essas lesões são mais palpáveis do que visíveis. Com a evolução, a camada de ceratose vai ficando mais espessa e a lesão assume aspecto verrucoso.

Uma variante desse tipo verrucoso é o corno cutâneo (lesão com aspecto de chifre). O predomínio das lesões se dá em áreas fotoexpostas, principalmente face, couro cabeludo (nos calvos) e antebraços. Algumas ceratoses podem confluir e se tornar grandes placas. O crescimento rápido em extensão e a infiltração da lesão podem indicar transformação em CEC.

Figura 13.1 - Apresentações clínicas



Legenda: (A) paciente com fototipo I e antecedente de intensa exposição solar, apresentando pápulas e placas ceratóticas em áreas expostas: ceratoses actínicas; (B) um cornu cutâneo com inflamação na base.

13.1.1.4 Métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico, e o único exame que deve ser considerado é a biópsia para anatomopatológico, no caso da necessidade da diferenciação com CEC. Para isso, os pacientes devem realizar checkup dermatológico semestral, pois muitas vezes a transformação maligna é rápida. O diagnóstico diferencial se faz com as ceratoses seborreicas (de natureza benigna), o lúpus discoide e outras doenças pré-malignas (de Bowen e de Paget).

13.1.1.5 Tratamento

A primeira medida a ser tomada é a fotoproteção, o que já pode levar à resolução de lesões iniciais. As lesões persistentes são tratadas com métodos destrutivos pela maioria dos dermatologistas; entre eles, o mais utilizado, pela praticidade, é a aplicação do ácido tricloroacético, com ou sem a curetagem prévia da lesão. Ainda nesse grupo, a crioterapia com nitrogênio líquido é altamente eficaz. Excisão e eletrocoagulação também trazem bons resultados, porém com maior risco de cicatrizes inestéticas. Dos tratamentos clínicos, a 5-fluoruracila é bastante empregada, sendo, inclusive, capaz de destacar lesões que não são clinicamente tão visíveis (seu uso leva à inflamação, que é responsável pela regressão da lesão); o creme de imiquimode age da mesma forma, porém seu custo é mais elevado. A terapia fotodinâmica (uso de ácido 5-aminolevulínico como fotossensibilizante e sessões de banhos de luz visível) é o tratamento mais promissor, pois é altamente eficaz e com bons resultados estéticos.

13.1.2 Doença de Bowen

Considerada CEC *in situ* que tem a proliferação em extensão, atinge até vários centímetros, mas raramente sofre invasão na derme, apesar de alguns casos virem associados a outras malignidades internas.

13.1.2.1 Epidemiologia

Não é tão frequente na população normal, com taxas de incidência anual de 10 a 14 casos/100.000 habitantes. Como tem participação da radiação UV, é esperada taxa maior em caucasianos (fototipos de I a III). Também é mais comum em idosos, entretanto não faz diferença entre os sexos.

13.1.2.2 Fisiopatologia

Está diretamente correlacionada com o dano cumulativo pelos raios UV, gerando as já citadas alterações no DNA; essas mutações também foram descritas pela radiação X, pela contaminação com arsênio (antigamente usado em algumas medicações e encontrado em lençóis de água contaminados) e pela ação do vírus HPV subtipo 16. A classificação como lesão paraneoplásica não é bem aceita hoje, pois na realidade os casos relatados provavelmente estavam associados à exposição crônica ao arsênio.

13.1.2.3 Quadro clínico

As lesões características são placas eritematoescamosas com bordas bem definidas, no entanto de contornos irregulares, que, por serem assintomáticas, chegam ao dermatologista já com grande extensão, pois foram subestimadas pelos pacientes. Podem oscilar de 1 a vários centímetros de extensão e ser encontradas em qualquer localização cutânea e mucosa (inclusive em áreas cobertas). Na mucosa genital

masculina, é conhecida como eritroplasia de Queyrat. O risco de metastização é muito baixo.

A doença de Bowen na mucosa genital masculina é denominada eritroplasia de Queyrat, com provável associação ao papilomavírus humano.

Figura 13.2 - Doença de Bowen: placa eritematodescamativa bem delimitada na região frontal

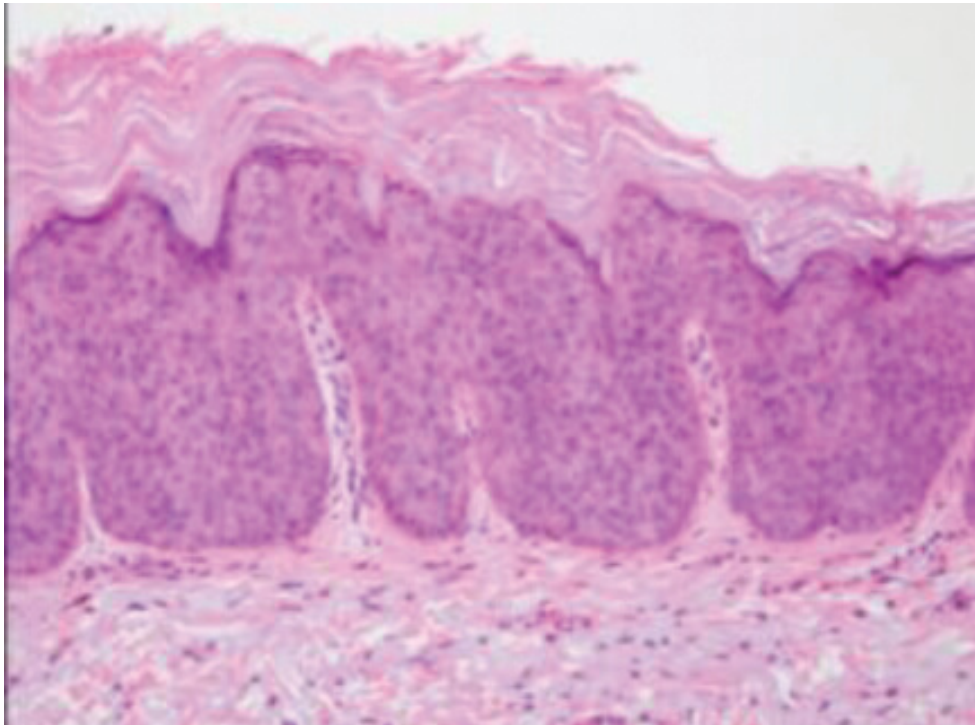


13.1.2.4 Métodos diagnósticos

O único exame que leva ao diagnóstico é o anatomopatológico, que mostra a displasia de queratinócitos ocupando toda a extensão da epiderme; não há focos de invasão da derme (isso pode ocorrer em menos de 5% dos

casos). O diagnóstico diferencial é feito com psoríase, ceratose actínica, doença de Paget e carcinoma basocelular superficial. Algumas lesões pigmentadas podem fazer diferencial com melanoma extensivo superficial.

Figura 13.3 - Exame anatomopatológico mostrando displasia de toda a epiderme na doença de Bowen



13.1.2.5 Tratamento

A excisão simples é considerada por muitos autores o método de eleição, pois permite a análise histológica da peça cirúrgica. É a primeira opção em lesões pequenas e áreas onde a cirurgia tem menor grau de dificuldade (evitar face e dedos). Outros métodos destrutivos também se mostram eficientes, como são os casos da curetagem com eletrocoagulação, da crioterapia com nitrogênio líquido e da radioterapia. Tratamentos clínicos também são possíveis: 5-fluoruracila

tópica e imiquimode em creme. Recentemente, foram obtidos bons resultados com a terapia fotodinâmica.

13.1.3 Doença de Paget

Lesão pré-maligna que tem 2 formas distintas: mamária e extramamária. Os pacientes apresentam-se com placas que simulam eczema crônico e são tratados muito tempo como tal, mas sem o sucesso esperado das dermatites inflamatórias. Apesar de não ser propriamente carcinoma *in situ*, com frequência, está associada a carcinoma de base, em especial, na forma mamária.

13.1.3.1 Epidemiologia

A incidência anda paralelamente aos carcinomas de mama, pois até 3% destes podem manifestar-se com a doença de Paget (no inverso, quase 100% dos casos de Paget mamária estão associados a carcinomas mamários). Os demais dados epidemiológicos também se assemelham ao câncer de mama: mais comum em mulheres de meia-idade (dos 20 aos 80, com média de 50 anos), sem predileção por raça. A forma extramamária é bem mais rara.

Quase 100% dos casos de Paget mamária estão associados a carcinomas mamários.

13.1.3.2 Fisiopatologia

Apesar da origem obscura, hoje a teoria mais aceita é a do surgimento de uma neoplasia no epitélio dos ductos lactíferos com disseminação retrógrada para o epitélio do mamilo

ipsilateral. Esse epidermotropismo é guiado pela produção de um fator de mobilidade chamado de alfa-herregulina. A forma extramamária é considerada um adenocarcinoma cuja origem pode ser de tumor interno (metástase cutânea) ou da própria pele (origem de glândula anexa).

13.1.3.3 Quadro clínico

Na doença de Paget mamária, a apresentação mais vista é de uma placa única que tem as características de dermatite: eritema, descamação, exsudação e sangramentos. Os seguintes sintomas também podem ser coincidentes: ardor e prurido. Muitas pacientes contam ter tentado diversos tratamentos com corticoides e anti-histamínicos, mas não obtiveram sucesso. A localização unilateral é a regra (quadros bilaterais são raros e apresentam-se favoráveis à dermatite propriamente dita). As placas podem chegar a até 10 cm de diâmetro. A doença extramamária apresenta-se com o mesmo tipo de lesão, porém as localizações são diferentes: axila, regiões inguinal e periumbilical. Essa forma pode vir associada a outros tumores (Quadro 13.2).

Figura 13.4 - Doença de Paget: placa no mamilo lembrando eczema



13.1.3.4 Métodos diagnósticos

A biópsia com exame anatomopatológico deve ser realizada para a diferenciação das doenças eczematosas, pois mostra displasia da epiderme com células de citoplasma claro. Em caso de confirmação, deve-se proceder aos exames para detecção do carcinoma de mama; nesse caso, a mamografia pode mostrar-se alterada em até 65% das pacientes. No caso da forma extramamária, os tumores mais associados são de

colo de útero, bexiga e reto, e a investigação deve ser realizada pelo especialista em questão.

Quadro 13.2 - Principais neoplasias associadas à doença de Paget extramamária

Localizações	Tumores associados
Inguinal	Colo de útero
Axilar	Bexiga
Periumbilical	Reto

13.1.3.5 Tratamento

Na doença de Paget clássica, o tratamento vai depender do estadiamento do câncer de mama – a maioria necessita da mastectomia total –, e o acompanhamento é feito com mastologista. Isso também é válido para a doença extramamária, já que, se um tumor de órgão interno ou metástases ganglionares forem encontrados, a conduta ficará a cargo do cirurgião oncológico. Nas lesões restritas à pele, a excisão com margem de segurança (de preferência com a cirurgia micrográfica de Mohs) é o tratamento de escolha.

13.1.4 Câncer de pele não melanoma

É o câncer mais frequente no Brasil e corresponde a 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Apresenta altos percentuais de cura, se for detectado precocemente. Entre os tumores de pele, o tipo não melanoma é o de maior incidência e mais baixa mortalidade.

O câncer de pele é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, sendo relativamente raro em crianças e negros, com

exceção daqueles já portadores de doenças cutâneas anteriores. Pessoas de pele clara, sensível à ação dos raios solares, ou com doenças cutâneas prévias são as principais vítimas.

Como a pele – maior órgão do corpo humano – é heterogênea, o câncer de pele não melanoma pode apresentar tumores de diferentes linhagens. Os mais frequentes são o carcinoma basocelular e o carcinoma epidermoide. O carcinoma basocelular, apesar de mais incidente, é o menos agressivo.

Para o Brasil, estimam-se 85.170 casos novos de câncer de pele não melanoma entre homens e 80.410 nas mulheres para cada ano do biênio 2018-2019.

Esses valores correspondem a um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100.000 homens e 75,84 para cada 100.000 mulheres. É o mais incidente em ambos os sexos.

13.2 CARCINOMA BASOCELULAR

13.2.1 Introdução

O carcinoma basocelular (CBC) é o tumor maligno mais comum, em números absolutos, da raça humana; felizmente, seu comportamento não é tão agressivo, ao contrário do que acontece nas demais neoplasias malignas para órgãos internos, pois raras vezes gera metástases linfonodais. Sua maior complicação é a destruição local pela invasão dos

tecidos adjacentes, mas com o tratamento cirúrgico adequado a resolução é alta, sendo desnecessárias terapias mais potentes, como radioterapia e quimioterapia.

Tem clara associação à exposição solar crônica.

13.2.2 Epidemiologia

A frequência é bem alta, em especial, em países predominantemente caucasianos (nos Estados Unidos, 400 casos/100.000 habitantes; na Austrália, cerca de 700 casos/100.000 habitantes); no Brasil, as taxas são menores, pois existem mais indivíduos com fototipo alto e giram em torno de 150 casos/100.000 habitantes (INCA, 2017). Com esses números elevados, a chance de uma pessoa adquirir CBC ao longo da vida é de 40%. É o câncer da pele mais comum, representando 65% do montante.

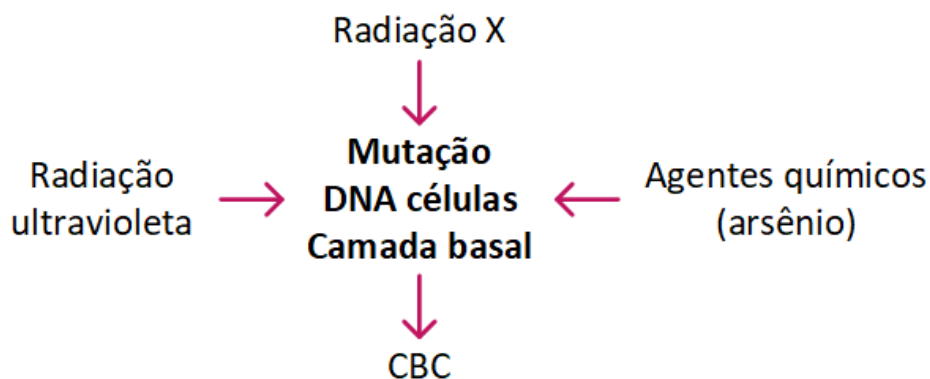
É mais comum nos homens, na proporção de 3:2, por provável maior exposição solar devido a situações socioeconômicas. A faixa etária de acometimento é em adultos de meia-idade e idosos, mas pode surgir em jovens (raro em crianças e adolescentes). Como mencionado, é bem mais comum na raça branca caucasiana; é incomum na raça negra, mas esta não está totalmente isenta.

Uma vez feito o diagnóstico da neoplasia, a chance de uma pessoa vir a apresentar outro tumor em 5 anos é de 50%, por isso a necessidade do acompanhamento rigoroso.

13.2.3 Fisiopatologia

A razão maior para o surgimento do CBC é a ação dos raios UV, principalmente de forma aguda intermitente, que provocam mutação em genes de células-tronco da camada basal (no epitélio normal e nos folículos); alguns trabalhos também mostraram associação a mutações esporádicas em genes supressores tumorais, o que explica o surgimento de lesões em áreas não expostas. As ondas mais curtas de UVB (ultravioleta B) têm participação maior do que os raios UVA (ultravioleta A). A radiação X e as exposições a agentes químicos, como o arsênio, também já foram implicadas.

Figura 13.5 - Fisiopatologia: carcinoma basocelular



Fonte: elaborado pelos autores.

13.2.4 Quadro clínico

Uma característica marcante do CBC é que, apesar de existir uma forma nodular, menos agressiva e mais comum, possui outras variantes clínicas e histopatológicas que merecem atenção especial, e podem passar despercebidas pelo clínico geral, necessitando de tratamentos mais invasivos, conforme será discutido adiante.

As variantes clínicas do CBC são:

1. Nodular: lesão elevada (pápula ou nódulo) com cor eritematoviolácea, possuindo superfície lisa, com telangiectasias arboriformes visíveis e bordas de coloração brilhante perlácea (deriva de perolada); costuma possuir áreas de depressão, exulceração e crostas centralmente. Os pacientes costumam referir sangramentos aos mínimos traumas diários;

Figura 13.6 - Forma nodular do carcinoma basocelular: notar coloração perlácea, telangiectasias e superfície lisa



Fonte: Dermatology11.

2. Superficial: são placas eritematoescamosas e crostosas, irregulares, de bordas bem delimitadas; também apresentam áreas de erosão e sangramentos esporádicos;

3. Esclerodermiforme: lesões atróficas de aspecto cicatricial que costumam ser invasivas na profundidade; considerada a forma mais agressiva de todas;

4. Micronodular: outra forma agressiva, que tende a formar placa papulosa infiltrativa com pontos de necrose;

5. Pigmentado: são pápulas e nódulos bem delimitados de coloração acastanhada que fazem diferencial com melanoma (porém têm prognóstico bem melhor);

Figura 13.7 - Carcinoma basocelular pigmentado



Fonte: *Melanoma maligno y diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas en piel*, 2011.

6. Cístico: forma pápulas e nódulos translúcidos de conteúdo mais líquido, por isso a consistência é mais flácida.

Os locais mais acometidos, de uma forma geral, são cabeça, pescoço e porção superior do tórax, mas é possível o surgimento em qualquer segmento corpóreo; quanto mais jovem o paciente, maior a propensão para lesões torácicas.

Algumas síndromes clínicas são mais associadas ao CBC. Entre elas estão:

1. Xeroderma pigmentoso: doença autossômica recessiva com fotossensibilidade severa, envelhecimento precoce e surgimento de câncer de pele na juventude; pode vir associada a problemas oculares e neurológicos. Ocorre devido à incapacidade de reparação dos danos no DNA (defeitos enzimáticos);

2. Síndrome de Gorlin-Goltz: também é conhecida como síndrome nevoide basocelular. Seus pacientes apresentam múltiplos basocelulares e outros tumores neurais e de partes moles (meduloblastoma, meningiomas e rabdomiomas), além de anomalias ósseas, cistos odontogênicos e queratoderma palmoplantar;

3. Síndrome de Bazex: cursa com múltiplos basocelulares e lesões atróficas foliculares, anidrose e hipotricose.

13.2.5 Métodos diagnósticos

A biópsia com exame anatomopatológico é necessária para confirmação do diagnóstico e também tem valor prognóstico, pois mostra o subtipo histológico (formas esclerodermiformes e micronodulares são mais agressivas). Outros exames diagnósticos são dispensáveis. A biópsia pode ser, a princípio, incisional e pequena, apenas para fins elucidativos, e posteriormente se faz o planejamento cirúrgico para a retirada total da lesão, levando em conta aspectos clínicos e histopatológicos. Nos casos sindrômicos, a investigação clínica pode ser mais extensa e depende dos achados associados.

13.2.6 Tratamento

Conforme já mencionado, o tratamento é definido após a biópsia confirmatória que apresenta o subtipo histológico. Nas seguintes situações, ele deve ser mais agressivo (ou seja, cirurgia com margem de 0,5 a 1 cm):

1. Lesões maiores do que 1 cm nos segmentos de cabeça, pescoço (principalmente na zona “H da face”), pés e mãos;
2. Subtipos histológicos esclerodermiforme e micronodular;
3. Lesões já recidivadas.

Para manter a margem de segurança com maior precisão, pode ser indicada a cirurgia micrográfica de Mohs, uma técnica em que se avalia a margem no intraoperatório com a congelação; é preferencialmente indicada nas situações citadas. Outras lesões que não preenchem esses critérios, de forma geral, podem ser tratadas com cirurgia simples e margem de 0,4 a 0,5 cm (a avaliação é individualizada e criteriosa).

Para pacientes idosos e com muitas comorbidades, pode ser indicado procedimento mais conservador, já que as condições cirúrgicas desse grupo não são ideais. Para isso, podem ser realizadas curetagem simples e eletrocoagulação da lesão ou criocirurgia com nitrogênio líquido. Alguns tumores superficiais podem ser tratados clinicamente com creme de imiquimode ou terapia fotodinâmica. A radioterapia isolada pode, também, resolver com eficácia muitos casos inoperáveis.

Em contrapartida, de forma geral, sempre deve ser priorizada a cirurgia, pois esta apresenta altas taxas de cura e permite a análise da margem da lesão.

13.3 CARCINOMA ESPINOCELULAR

13.3.1 Introdução

O CEC é uma forma agressiva de tumor cutâneo, sendo o segundo em números absolutos de incidência. Tem clara

associação com exposição solar e outros fatores discutidos adiante. A maioria tem evolução insidiosa e, quando diagnosticada e tratada a tempo, boa chance de cura; quando isso não ocorre, tem alta capacidade de invasão local e, até mesmo, de gerar metástases a distância.

13.3.2 Epidemiologia

A frequência é relativamente alta, em especial nos países de população branca e com altos índices de radiação UV (como Estados Unidos e Austrália) e dependendo da região, os índices podem variar de 70 a 500 casos/100.000 habitantes; em nosso país, as taxas ficam por volta de 80 a 100 casos/100.000 habitantes (INCA, 2017), apesar de existirem poucos trabalhos específicos de Epidemiologia (a maioria engloba cânceres não melanoma em um mesmo grupo). É, também, mais comum em idosos e homens. As taxas têm aumentado com o passar dos anos, provavelmente pelo maior número de diagnósticos com as campanhas de câncer de pele. Corresponde a cerca de 20% de todos os casos de neoplasias de pele.

13.3.3 Fisiopatologia

O surgimento do CEC de pele e semimucosas está relacionado com a ação cumulativa dos raios UV, que também levam a mutações do DNA dos queratinócitos da camada espinhosa da pele. Também há relatos dessa fotocarcinogênese ser provocada por inibição de genes supressores tumorais pela ação direta dos raios UV (preferencialmente os raios UVB). Isso pode ocorrer com exposição natural solar ou por meio de câmaras de fototerapia ou de bronzamento artificial. No entanto, há indução a lesões malignas de células espinhosas por outros fatores.

13.3.3.1 Radiação ionizante

Há relatos de desenvolvimento de tumores espinocelulares em pacientes submetidos a tratamentos radioterápicos no passado.

13.3.3.2 Vírus HPV

Alguns subtipos, como 6, 11, 16 e 18, são mais oncogênicos e capazes de gerar lesões neoplásicas na pele e nas mucosas anogenitais (bem como no carcinoma de colo de útero).

13.3.3.3 Inflamação crônica

De qualquer origem, como lesões autoimunes (líquen escleroso, fístulas de Crohn, cicatrizes de epidermólise bolhosa etc.) ou infecciosas (cromomicose, tuberculose, osteomielite etc.); o mecanismo fisiopatológico exato é desconhecido. Um exemplo clássico desse tipo de etiopatogenia são as úlceras de Marjolin, nas quais ocorre o surgimento de CEC sobre úlcera crônica (comumente úlcera de estase). Lesões cicatriciais também são propensas ao surgimento do carcinoma, como cicatrizes antigas de queimaduras. Nesses casos, o comportamento é mais agressivo.

13.3.3.4 Exposição química

Como ocorre com o CBC, o arsenicismo crônico pode levar ao surgimento de lesões espinocelulares.

13.3.3.5 Imunossupressão

Pacientes que recebem medicações imunossupressoras frequentemente desenvolvem CEC; isso é bem conhecido nos transplantados renais, que necessitam de monitorização rigorosa quanto aos tumores cutâneos. Outros imunossuprimidos comportam-se da mesma maneira, e isso também pode levar ao surgimento de outros tipos tumorais, porém a frequência desses é menor em relação ao CEC.

13.3.3.6 Síndromes genéticas

Xeroderma pigmentoso, albinismo oculocutâneo e epidermodisplasia verruciforme.

Quadro 13.3 - Diferenças entre carcinomas espinocelular e basocelular

	CEC	CBC
Camada de origem da pele	Espinosa	Basal
Variante pigmentada	Não	Sim
Risco de metástase	Alto	Quase nulo
Lesão com telangiectasias	Não	Sim
Lesão precursora maligna	Ceratose actínica	Não
Associação a HPV	Sim	Não

13.3.4 Quadro clínico

Normalmente, a manifestação se dá no início, com pápula ou nódulo com superfície dura e áspera (ceratósica) que tem crescimento constante (pode ser rápido ou não); com a evolução, a lesão pode assumir aspecto verrucoso ou de lesão ulcerada. Os sintomas relatados são dor, prurido e

sangramentos aos mínimos traumas. Outros sinais dermatológicos de fotoenvelhecimento costumam estar presentes (manchas melanóticas, poiquilodermias, rugas exuberantes etc.). Quando proveniente de uma lesão de queratose actínica, apresenta menor chance de metástases.

Deve-se atentar para os fatores de risco para desenvolvimento do tumor (exposição solar no passado, exposição química, uso de drogas imunossupressoras etc.). Os locais mais comuns são segmento de cabeça e pescoço (quase 3/4 do total) e extremidades superiores (15% dos casos). No primeiro caso, é frequente o surgimento no lábio inferior, principalmente entre tabagistas, e esse tipo costuma ter comportamento mais agressivo. É importante a palpação dos gânglios que drenam as áreas correspondentes, devido ao risco de metástase linfática.

Nos pacientes com úlceras cutâneas crônicas que costumam a cicatrizar, devemos sempre suspeitar da transformação maligna e realizar a biópsia da lesão para confirmação do exame anatomopatológico.

Um subtipo específico com comportamento “benigno” (menor risco de metastização), mas com lesões exuberantes, é o carcinoma verrucoso, que, dependendo da região, recebe denominações próprias:

- 1. Tumor de Buschke-Löwenstein:** lesões tumorais verrucosas com aspecto “em couve-flor” na região anogenital;
- 2. Papilomatose oral florida:** lesões vegetantes nos lábios e na cavidade oral;
- 3. Epitelioma *cuniculatum*:** lesão verrucosa na região plantar.

De forma resumida, podemos considerar o CEC de alto risco nas seguintes situações: lesões de mão ou cabeça e pescoço;

lesões maiores do que 2 cm (maior do que 0,6 cm se estiver nas regiões já citadas), bordas mal delimitadas, crescimento rápido, lesões sobre áreas inflamatórias crônicas, imunossuprimidos, tumor recidivante e grau de diferenciação histológica (quanto mais indiferenciado, pior).

Figura 13.8 - Carcinoma espinocelular: fotodano importante e lesão tumoral friável de rápido crescimento na mão esquerda



Figura 13.9 - Carcinoma espinocelular de lábio: lesão ulcerada no lábio inferior de tabagista



13.3.5 Métodos diagnósticos

Mesmo com forte suspeita clínica diagnóstica, a biópsia com exame anatomopatológico é necessária para confirmação e também tem valor prognóstico, pois mostra o subtipo histológico (o desmoplásico é o pior, e o acantolítico, o segundo), o grau de diferenciação de Broders (quanto mais indiferenciado/grau IV, pior) e a espessura (ruim se > 5 mm). Outros exames diagnósticos de imagem podem ser usados em caso de suspeita de metástase linfonodal (é a metástase mais comum); nesse caso, a biópsia aspirativa com agulha fina, guiada por ultrassonografia, é a que tem melhor desempenho e menor risco, e a biópsia direta do gânglio é o padrão-ouro para o diagnóstico. Como no CBC, a biópsia pode ser o princípio incisional e pequena apenas para fins elucidativos, e posteriormente se faz o planejamento cirúrgico para a retirada total da lesão, levando em conta aspectos da clínica e

da histopatologia. O estadiamento global obedece à classificação do tipo TNM.

13.3.6 Tratamento

Será guiado pelos parâmetros da clínica, aliados aos resultados do exame anatomopatológico para classificar em baixo ou alto risco. Utiliza-se a classificação TNM (Quadro 13.4).

Quadro 13.4 - Classificação TNM

Estadiamento	Tratamento
Tis – carcinoma <i>in situ</i>	Curetagem e eletrocoagulação
T1 – tumores ≤ 2 cm ou menos de 2 características de alto risco	Excisão simples de margem de 4 mm
T2 – tumores ≥ 2 cm ou 2 ou mais características de alto risco	Excisão simples de margem de 6 mm
T3	Sem consenso – cirurgia de Mohs
T4	Sem consenso – cirurgia de Mohs

As características dos de alto risco seriam:

1. Anatomopatológico com espessura tumoral > 2 mm;
2. Nível de Clark 4 ou maior;
3. Invasão perineural;
4. Indiferenciação histológica – graus 3 ou 4 de Broders;
5. Orelha ou lábio como sítio primário.

Em caso de comprometimento das margens cirúrgicas, pode ser realizada ampliação (de preferência com a cirurgia micrográfica de Mohs) ou radioterapia, que é a segunda

opção; esta também deve ser associada se na peça cirúrgica ficar demonstrada a invasão perineural. No caso de confirmação de comprometimento linfonodal, deve ser realizada a linfadenectomia associada à radioterapia. Não há indicação de linfadenectomia profilática.

13.4 MELANOMA CUTÂNEO

13.4.1 Introdução

Sinonímia: melanoma maligno (hoje em desuso, pois todos são malignos).

É o tumor de pele mais agressivo, originado dos melanócitos. Estes, por sua vez, além da pele, estão presentes em outros sítios, como retina, leptomeninges, conduto auditivo e mucosas (oral, gastrintestinal e genital). Assim, o melanoma cutâneo é dito primário quando se origina diretamente da pele, e secundário, quando atinge a pele após metástase oriunda desses outros locais. Pela sua agressividade, o prognóstico está diretamente correlacionado à detecção precoce.

13.4.2 Epidemiologia

É o mais agressivo dos tumores cutâneos, mas felizmente a incidência do melanoma é menor em relação aos carcinomas já citados. No entanto, um alerta deve ser feito, pois vem aumentando com os anos; estudos norte-americanos mostram que os casos novos triplicaram nos últimos 20 anos. O Brasil também registrou aumento na incidência, e são esperados cerca de 6.000 casos novos ao ano, o que leva à incidência de 4 casos/100.000 habitantes (na Austrália, ela

chega a 37 casos e, nos Estados Unidos, a 17 casos/100.000 habitantes). Em 2018, esperam-se 62,60 novos casos da doença no Brasil, sendo 2.920 homens e 3.340 mulheres (INCA, 2018). Esse aumento em parte se deve às melhorias nos métodos diagnósticos, como o uso da dermatoscopia e as campanhas de câncer de pele. Apesar de ser possível o desenvolvimento do melanoma nos afrodescendentes, tem-se maior incidência em pacientes de pele clara com fototipos I e II. Em jovens, predomina em mulheres; já nos indivíduos de meia-idade e idosos, é mais comum em homens; no somatório geral, há leve predomínio feminino, porém, as taxas de mortalidade são maiores nos pacientes do sexo masculino.

13.4.3 Fisiopatologia

Ainda é desconhecida, mas parece ser multifatorial, com a exposição aguda aos raios UV (queimaduras solares) no período da infância como o maior vilão para o desenvolvimento do melanoma. É também conhecida a capacidade de transformação maligna de nevos atípicos preexistentes ou nevos congênitos, havendo, nesses casos, maior participação genética familiar. Vale ressaltar que a queratose seborreica não é uma lesão precursora de melanoma. No entanto, a maioria dos melanomas surge de novo (60% dos casos não têm nevos preexistentes). Não há relatos de associação à reposição hormonal, exposição a agentes químicos ou gravidez, porém atenção especial deve ser dada devido ao estado de imunossupressão nesta última situação. Os subtipos clínicos que mais se associam à exposição crônica ao sol são o extensivo superficial e o lentigo maligno melanoma.

13.4.4 Quadro clínico

Para a detecção clínica do melanoma, deve-se ficar atento a lesões melanocíticas que não respeitem a regra do ABCDE, que ajuda a diferenciar os nevos melanocíticos benignos dos displásicos/melanoma (Quadro 13.5).

Quadro 13.5 - Regra do ABCDE

Assimetria	Uma das metades da lesão não semelhante em nada à outra
Bordas irregulares	Contornos não perfeitos e entrecortados, lembrando mapas geográficos em vez de lesões circulares
Cores	Lesões com coloração heterogênea apresentando ao mesmo tempo áreas castanho-claras, castanho-escuras, enegrecidas, brancas e azuladas
Diâmetro	Mais comum em lesões que meçam mais de 6 mm de diâmetro superficial, apesar de hoje se saber de micromelanomas menores do que isso
Evolução	Lesões que sofram mudanças significativas em curto espaço de tempo

Alguns médicos preferem usar o conceito do “patinho feio”, no qual se deve suspeitar de lesão melanocítica que foge completamente do padrão das demais lesões do paciente.

Os locais mais comuns para surgimento são tronco (mais em homens) e membros inferiores (mais em mulheres); a exceção é o lentigo maligno melanoma, que é mais comum na face.

Com relação aos subtipos clínicos do melanoma, são 4.

13.4.4.1 Melanoma extensivo superficial

Borda ou placa levemente elevada de contornos irregulares e coloração heterogênea, podendo apresentar, em fases mais tardias, alterações focais da superfície, como ulcerações e elevações. Seu crescimento principal é radial.

13.4.4.2 Melanoma nodular

Pápula ou pequeno nódulo de coloração enegrecida ou azulada que também pode apresentar sangramentos aos menores traumas ou permanecer íntegra, crescendo principalmente na profundidade (quando diagnosticadas, são as mais espessas e invasivas).

13.4.4.3 Lentigo maligno melanoma

Mais comum em idosos, apresenta-se como mácula de contornos e coloração irregulares na pele, com outros indícios de fotodano crônico (principalmente na face). São os que levam mais tempo para invadir a derme.

13.4.4.4 Melanoma lentiginoso acral

Ocorre nas extremidades palmoplantares e periungueais, sendo o menos comum de todos (porém, o mais habitual em negros). Surge como uma pápula enegrecida e de crescimento rápido, não respeitando a regra do ABCDE; devido à dificuldade da visualização por causa da localização, é diagnosticado tardiamente e, por isso, tem pior prognóstico. Quando surge no aparelho ungueal, um sinal importante é o comprometimento que se estende da unha para a região cuticular (chamado sinal de Hutchinson).

Figura 13.10 - Sinal de Hutchinson no quinto quirodáctilo



Fonte: *Tratamento conservador do melanoma ungueal in situ: relato de 2 casos, 2014.*

13.4.4.5 Melanoma amelanótico

Normalmente, é uma lesão nodular não pigmentada que mimetiza um carcinoma baso ou espinocelular.

Figura 13.11 - Melanoma amelanótico e clássico



Legenda: (A) forma amelanótica do melanoma acral; (B) forma clássica no tronco.

13.4.5 Métodos diagnósticos

A detecção precoce é a maior arma contra o melanoma, pois evita a disseminação com metástases, que acometem as seguintes localizações: pele próxima ao sítio primário; ganglionar; pele distante do sítio primário; fígado, pulmão; esqueleto; sistema nervoso central.

A dermatoscopia é um exame auxiliar *in vivo* que tem papel fundamental na realização do diagnóstico precoce e amplifica a acurácia diagnóstica clínica, que gira em torno de 70% para dermatologistas experientes, para em torno de 90%. A biópsia para exame anatomopatológico também é fundamental para a confirmação diagnóstica, mas, diferentemente dos carcinomas, não é incisional, ou seja, é sempre primordial a retirada de toda a lesão assim que há suspeita clínica; há exceção em lesões muito extensas e, também, de face. Sendo a biópsia excisional, permite a avaliação da espessura do tumor por meio da avaliação dos níveis de Clark e de Breslow (Quadros 13.6 e 13.7 e Figura 13.12), de forma que este último é o fator prognóstico mais importante para a sobrevida. Ela deve ser feita com margem mínima de 1 mm e orientada no sentido da drenagem linfática da área em questão, a fim de não prejudicar a pesquisa do linfonodo-sentinela. Esta é recomendada pela maioria dos consensos internacionais em caso de lesões com espessura de Breslow maior do que 1 mm (ou menor do que 1 mm, porém com nível de Clark 4, ulceração ou índice mitótico maior 1 /mm²) e mostra micrometástases linfonodais. Já o GBM (Grupo Brasileiro de Melanoma) preconiza a pesquisa do linfonodo-sentinela em lesões que apresentem índice de Breslow de 0,76 cm ou mais, sem evidências clínicas, radiológicas ou histopatológicas de metástase, ou índice com menos de 0,76 cm, associadas à ulceração ou regressão

tumoral. A retirada de amostra do linfonodo-sentinela poupa os pacientes da morbidade associada a disseções linfáticas extensas, porém não aumenta a sobrevida.

Na maioria dos consensos, a pesquisa do linfonodo-sentinela deve ser realizada se índice de Breslow maior do que 1 mm, ou menor do que 1 mm se nível de Clark 4 ou ulceração, mas é preciso atenção para a diferença do Grupo Brasileiro de Melanoma (maior ou igual a 0,76 mm).

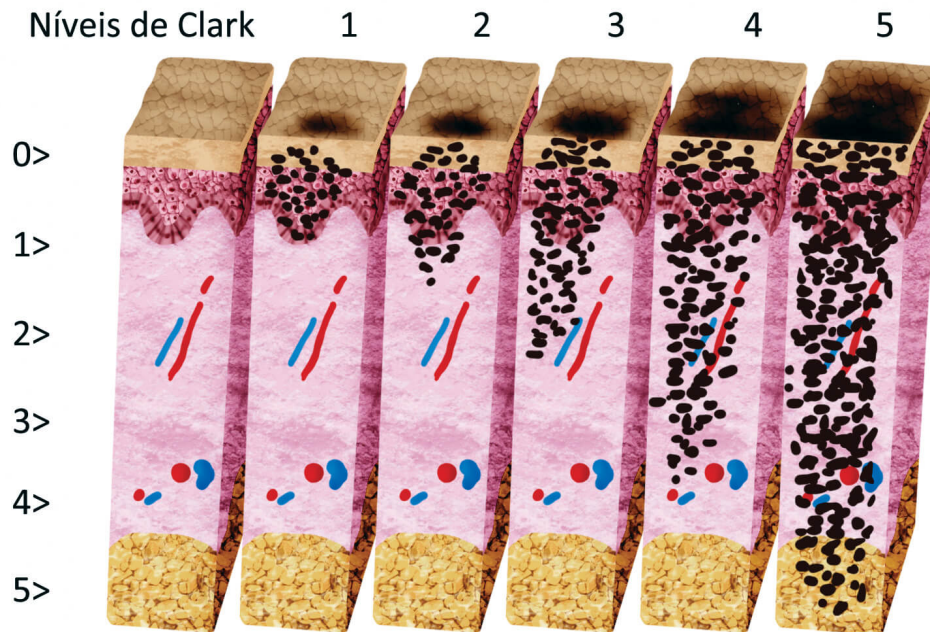
Quadro 13.6 - Prognóstico do câncer de pele, segundo índice de Breslow

Espessura de Breslow	Sobrevida em 5 anos
< 1 mm	95 a 100%
1 a 2 mm	80 a 96%
2,1 a 4 mm	60 a 75%
> 4 mm	50%

Quadro 13.7 - Extensão tumoral, segundo níveis de Clark

Níveis de Clark	
1	<i>In situ</i> /restrito à epiderme
2	Até a derme papilar
3	Junção entre as dermes papilar e reticular
4	Até a derme reticular
5	Além da derme reticular/subcutâneo

Figura 13.12 - Correlação histopatológica de Breslow (na vertical em milímetros) e os níveis de Clark (na horizontal com pontos negros)



Fonte: Ilustrações Claudio Van Erven Ripinkas.

No estadiamento, a avaliação clínica e a palpação de gânglios no exame físico são fundamentais para nortear os exames de imagem. Pacientes assintomáticos e com estádios I e IIA não precisam realizar exames de imagem, de acordo com os consensos internacionais; alguns autores brasileiros preconizam, no entanto, radiografia de tórax, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica para todos os pacientes. A tomografia computadorizada deve ser o exame solicitado na suspeita clínica de metástases. No seguimento, as visitas podem variar de uma a quatro ao ano, e o paciente deve ser educado para o autoexame na intenção de detectar recidiva na cicatriz e/ou a presença de gânglios.

No diagnóstico diferencial, entram todas as lesões pigmentadas, que podem ser benignas, como os nevos melanocíticos (epidérmicos, juncionais ou compostos), o dermatofibroma (um tipo de histiocitoma) e as ceratoses seborreicas; nesses casos, a distinção clínica nem sempre é

possível e devemos lançar mão do exame clínico que aumenta a acurácia diagnóstica para aproximadamente 90%: a dermatoscopia. Esta usa um aparelho com lentes (lembra o otoscópio) capaz de aumentar a imagem em até 10 vezes; também existem dermatoscópios digitais, que permitem estratégias mais interessantes.

13.4.6 Tratamento

Após diagnóstico e estadiamento, deve ser feita a ampliação da margem, de acordo com a espessura tumoral (Quadro 13.8).

Quadro 13.8 - Margem cirúrgica do melanoma

Espessura	Margem cirúrgica
<i>In situ</i>	0,5 a 1 cm
< 1 mm	1 cm
1 a 2 mm	1 a 2 cm
> 2 mm	2 cm

Deve-se mencionar que a ampliação da margem só pode ser realizada após a pesquisa do linfonodo-sentinela, que, por sua vez, delimita a linfadenectomia ao gânglio acometido.

A cirurgia é o único tratamento eficaz para o melanoma não metastizado, e alguns estudos com alfainterferona 2b e algumas vacinas mostraram-se promissores. Nos casos com a presença de metástases linfonodais ou orgânicas, a quimioterapia é o método de escolha, mas a sobrevida de 5 anos é de apenas 10%.

13.5 LINFOMAS E LEUCEMIAS

Neste grupo, são abordadas as manifestações dermatológicas de algumas leucoses, podendo ser específicas e restritas à pele ou ao comprometimento cutâneo após a disseminação metastática da doença. Basicamente, os principais linfomas cutâneos dividem-se em linfomas de células B e de células T, estes últimos mais comuns; ambos podem ter origem na pele e, portanto, são linfomas não Hodgkin extranodais. Já as leucemias se manifestam como disseminação metastática do quadro hematológico. Como são doenças neoplásicas diversas, serão discutidas de forma separada para facilitação didática.

13.5.1 Linfoma de células T – tipo micose fungoide

Como o nome mostra, é um linfoma de células T do tipo CD4 *helper* que tem origem na pele, mas que com a evolução pode gerar metástases linfonodais e de órgãos internos. O nome deriva da semelhança das lesões com placas de tinha do corpo e/ou da lesão nodular, que se parece com um cogumelo. Representa o maior grupo dos linfomas cutâneos, correspondendo a quase 70% do total.

13.5.1.1 Epidemiologia

É uma doença infrequente, porém não é rara em termos de incidência e prevalência, girando em torno de 0,5 a 1 caso/100.000 habitantes. Os mais acometidos são adultos de meia-idade e idosos, tendo predominância de 2,5 homens para cada mulher. É de distribuição universal, porém pode ter maior prevalência em regiões com maior incidência de

infecções por retrovírus HTLV (Ásia, Américas Central e do Sul).

13.5.1.2 Fisiopatologia

Como nos outros subtipos de linfomas, acredita-se que 3 fatores possam estar envolvidos:

- 1. Imunoestimulação crônica:** por meio de processos inflamatórios persistentes, pode-se levar à proliferação descontrolada de um clone de linfócitos T, gerando a linhagem maligna neoplásica;
- 2. Oncogênese de linfócitos:** alterações genéticas poderiam levar à formação de clones neoplásicos “de novo”;
- 3. Oncogênese viral:** algum retrovírus ainda desconhecido poderia provocar alterações celulares que culminariam em proliferação descontrolada dos linfócitos infectados.

Aliado a esses fatores, haveria perda de mecanismos supressores tumorais, impedindo o controle adequado da hiperproliferação.

13.5.1.3 Quadro clínico

A micose fungoide classicamente passa por vários estágios, que vão desde manchas, placas descamativas (patch), até a fase nodulotumoral final. A primeira pode durar anos e consiste nas placas eritematodescamativas e pouco elevadas, e os pacientes são tratados erroneamente como se fossem portadores de dermatites alérgicas ou psoríase; nesse caso, os indivíduos nem sempre desenvolvem a evolução para os estádios mais avançados, podendo ter resolução do quadro espontaneamente ou pelos tratamentos utilizados. O prurido quase sempre é mínimo ou ausente, e seu aumento na intensidade pode prever evolução para as lesões de placas

mais infiltradas. Estas podem assumir formas variáveis (anulares, numulares, bizarras etc.) e têm predileção por áreas protegidas do sol/raios UV. No estágio final, as lesões assumem formas mais nodulares, com tamanhos variados; existe uma variante rara que já apresenta nódulos tumorais desde o início (sem os estágios de manchas e placas) e é denominada de micose fungoide *d'emblée*. Outra variante rara é a reticulose pagetoide de Woringer-Kolopp, sendo esta uma forma localizada (placa eritematodescamativa bem localizada, geralmente nas extremidades). Além dessas 2 variantes específicas citadas, a micose fungoide pode manifestar-se de diversas outras formas e hoje é conhecida como a “nova grande imitadora” (em alusão à sífilis). Entre os subtipos clínicos diversos da micose fungoide, estão forma folicular (pápulas foliculares e fácies leonina), forma hipopigmentada (lesões vitiligoides), forma pustulosa (pústulas generalizadas e palmoplantares), forma bolhosa (bolhas tensas subepidérmicas) e forma poiquilodérmica (placas atróficas eritematoacastanhadas e telangiectásicas).

Figura 13.13 - Micose fungoide clássica



Fonte: *Processos linfoproliferativos da pele. Parte 2 – linfomas cutâneos de células T e de células NK*, 2006.

13.5.1.4 Métodos diagnósticos

Para chegar ao diagnóstico, é necessária a correlação clínico-laboratorial, sendo muito importantes os achados na histopatologia e a confirmação imuno-histoquímica e molecular da clonalidade dos linfócitos envolvidos. Nas alterações histopatológicas, são característicos o infiltrado perivascular com linfócitos atípicos e a migração destes para a epiderme (epidermotropismo), levando à formação dos microabscessos de Pautrier; nos estágios clínicos iniciais (lesões patch), essas alterações nem sempre estão presentes no início, e pode ser necessário repetir a biópsia várias vezes durante o acompanhamento até que elas sejam detectadas. Pode-se aprofundar mais, fazendo a imunofenotipagem do infiltrado e também exames de biologia molecular (rearranjo

do gene receptor), ambos indicando a monoclonalidade do infiltrado (para diferenciar do processo inflamatório não neoplásico, cujo infiltrado é policlonal). A maioria dos exames gerais são normais: pode haver eosinofilia e linfopenia discretas no hemograma e aumento de desidrogenase láctica. Os exames de imagem são indicados para realização do estadiamento. O diagnóstico diferencial se dá com as doenças eritematoescamosas em placas: psoríase, eczemas, pitiríase rubra pilar, lúpus eritematoso subagudo e farmacodermias. Também é importante lembrar o grande número de variantes clínicas, cada qual com um diferencial específico (como, por exemplo, micose fungoide hipocrômica versus vitiligo).

13.5.1.5 Tratamento

No estágio pré-linfomatoso das manchas/*patches* ou de parapsoríase, o tratamento é mais conservador, com acompanhamento regular, repetição da biópsia e fototerapia com raios UV; o método mais difundido é o PUVA (Psoraleno + UVA). Este ainda é empregado em caso de placas não muito infiltradas, que também podem ser tratadas com um tipo especial de radioterapia de superfície (chamada banho de elétrons). Já nas lesões nodulotumorais e na presença de comprometimento interno (metástases linfonodais e/ou orgânicas), o tratamento é quimioterápico e radioterápico, como na maioria dos linfomas.

13.5.2 Linfoma de células T – tipo síndrome de Sézary

Variante especial de micose fungoide na qual a disseminação do linfoma na circulação sanguínea leva a quadro de eritrodermia, que pode ter um prognóstico sombrio.

13.5.2.1 Epidemiologia

É mais rara do que a micose fungoide em placas, sendo difícil a análise estatística precisa. A maioria dos trabalhos mostra prevalência em pacientes idosos e do sexo masculino.

13.5.2.2 Fisiopatologia

Tem o mesmo processo etiopatogênico da micose fungoide, podendo inclusive se desenvolver a partir de um quadro prévio dessa mesma coirmã. Casos com aparecimento “de novo” também são possíveis (já abrem com eritrodermia), sendo estes a apresentação mais comum. Não há base fisiopatológica que demonstre o exato mecanismo que leva os pacientes a desenvolver essa forma em vez da forma clássica.

13.5.2.3 Quadro clínico

A síndrome é caracterizada pela união do quadro cutâneo de eritrodermia (eritema e descamação universais), com leve tom acastanhado/bronzeado, à adenomegalia generalizada e pelo encontro das células de Sézary, linfócitos atípicos de núcleos invaginados bizarros (cerebriformes) na circulação periférica (a pesquisa é feita em esfregaço analisado por hematologista experiente). Essa tríade costuma estar acompanhada de prurido feroz e generalizado. Pode, também, haver alterações dos anexos cutâneos, como distrofias ungueais e alopecia, além de hiperkeratose palmoplantar.

13.5.2.4 Métodos diagnósticos

Além dos achados clínicos de eritrodermia e adenomegalia, a análise do esfregaço do sangue periférico deve mostrar mais 1.000 células/mm³, pois as células de Sézary em pequena

quantidade podem ser um achado inespecífico. O exame anatomopatológico tem os mesmos achados descritos na micose fungoide (epidermotropismo e microabscessos de Pautrier). Os exames de biologia molecular e imunofenotipagem também são os mesmos. Os demais exames de imagem são indicados para se completar o estadiamento TNM e, assim, programar o tratamento.

13.5.2.5 Tratamento

O tratamento com PUVA ou banho de elétrons traz bons resultados na melhora da pele, porém não leva à regressão do comprometimento ganglionar, sendo então indicada a quimioterapia, nos mesmos moldes dos esquemas usados no tratamento de outros linfomas.

13.5.3 Linfoma de células T – *natural killer* nasal

Sinonímia: granuloma letal de linha média. Quadro destrutivo com características de vasculites que, no passado, era considerado reacional.

13.5.3.1 Epidemiologia

Quadro que, pela sua letalidade, felizmente, é raro (sem estudos estatísticos).

13.5.3.2 Fisiopatologia

Alguns estudos mostraram que ele pode ser desencadeado por infecção pelo vírus Epstein-Barr; este leva à proliferação de

linfócitos, que se acumulam concentricamente nos vasos e induzem à necrose por obstrução vascular.

13.5.3.3 Quadro clínico

A forma clássica consiste no desenvolvimento de lesões necróticas e inflamatórias na mucosa nasal e no palato; outros focos extranodais, como rins e sistema nervoso central, podem ser atingidos. Todo o processo leva à destruição da porção central da face.

13.5.3.4 Métodos diagnósticos

A biópsia para exame anatomopatológico é fundamental para o diagnóstico; ela mostra infiltrado de linfócitos atípicos em torno dos vasos, além de outras células inflamatórias secundárias. O diagnóstico diferencial é feito com vasculites, principalmente a granulomatose de Wegener, e também com infecções nasofaríngeas, como a zigomicose.

13.5.3.5 Tratamento

A maioria dos pacientes vai a óbito nos primeiros 2 anos, apesar de quimioterapia e radioterapia agressivas.

13.5.4 Síndrome de Sweet(dermatose neutrofílica aguda febril)

Quadro dermatológico caracterizado pelo surgimento abrupto de placas e nódulos eritematosos dolorosos, podendo apresentar vesículas/pústulas centrais, localizados principalmente em membros superiores, face e pescoço. As lesões cutâneas são acompanhadas de febre alta (> 38 °C) e

adinamia/queda do estado geral, sendo mais comum em mulheres jovens. Está normalmente associada a malignidades (principalmente leucemia mieloide aguda), infecções, doença inflamatória intestinal, gestação e medicamentos.

A biópsia revela infiltrado neutrofílico denso na derme superior. Laboratorialmente, há aumento de VHS e PCR e leucocitose com neutrofilia. O tratamento é feito com corticoides sistêmicos ou iodeto de potássio.

13.5.5 Tumor glômico

Também conhecido como glomangioma, é uma neoplasia benigna, geralmente única, que se forma no glomo terminal. Essa estrutura é uma anastomose arteriovenosa subcutânea distribuída por toda a superfície corpórea, em particular nos leitos ungueais, polpas digitais e regiões palmoplantares.

Normalmente se localiza em região subungueal dos dedos das mãos e dos pés, mas pode aparecer em qualquer localização. Apresentam-se como nódulos róseos ou azulados/arroxeados de pequenas dimensões, com diâmetros variando de 0,3 a 2 mm. A dor é o sintoma característico, podendo ou não ser desencadeada por trauma ou variações de temperatura. Além disso, apresenta halo claro ao redor dos nódulos com as alterações climáticas. As deformidades ungueais são raras. O tratamento é cirúrgico.

Você é capaz de **correlacionar** o estadiamento e as **margens cirúrgicas** do tratamento do **melanoma?**

Após diagnóstico e estadiamento, deve ser feita a ampliação da margem cirúrgica, de acordo com a espessura tumoral. Deve-se mencionar que a ampliação da margem só pode ser realizada após a pesquisa do linfonodo-sentinela, que, por sua vez, delimita a linfadenectomia ao gânglio acometido.

A cirurgia é o único tratamento eficaz para o melanoma não metastizado, e alguns estudos com alfainterferona 2b e algumas vacinas mostraram-se promissores. Nos casos com a presença de metástases linfonodais ou orgânicas, a quimioterapia é o método de escolha, mas a sobrevida em 5 anos é de apenas 10%.

Margem cirúrgica do melanoma:

Espessura	Margem cirúrgica
<i>In situ</i>	0,5 a 1 cm
< 1 mm	1 cm
1 a 2 mm	1 a 2 cm
> 2 mm	2 cm