

Artigo de Revisão

CAUSAS INFREQUENTES DE ÚLCERAS DE PERNA E A SUA ABORDAGEM

Maria João Cruz¹, Teresa Baudrier², Filomena Azevedo³

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

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

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

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

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

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

UNCOMMON CAUSES OF LEG ULCERS AND THEIR MANAGEMENT

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

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

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

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

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

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

Alameda Prof. Hernani Monteiro

4200-390 Porto, Portugal

Tel.: 00351 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

DISTÚRBIOS MICROCIRCULATORIOS

Úlcera Hipertensiva de Martorell

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

Tabela 1 - Causas de úlceras de perna

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

Artigo de Revisão

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

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



Fig. 1 - Úlcera hipertensiva de Martorell.

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

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

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

INFECÇÕES

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

Artigo de Revisão



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

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

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

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

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

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

VASCULITES

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

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

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

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

Artigo de Revisão

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

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

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



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

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

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

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

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



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

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

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

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

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

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

Artigo de Revisão



Fig. 5 - Drepanocitose.

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

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

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

COAGULOPATIAS

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

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

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

DOENÇAS METABÓLICAS

Necrobiose lipoidica

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

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

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

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

Calcifilaxia

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

Artigo de Revisão



Fig. 6 - Calcifilaxia.

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

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

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

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

NEOPLASIAS

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

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



Fig. 7 - Carcinoma espinocelular.

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

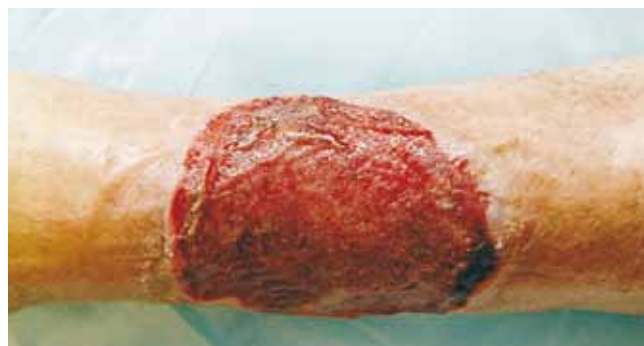


Fig. 8 - Leucemia cutis.

Artigo de Revisão

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

ÚLCERAS ASSOCIADAS A FÁRMACOS

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

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

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



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

DERMATOSES ULCERANTES

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



Fig. 10 - Epidermólise bolhosa distrófica.

Pioderma gangrenoso

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



Fig. 11 - Pioderma gangrenoso.

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

Artigo de Revisão

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

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

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

REFERÊNCIAS

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

Artigo de Revisão

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

Artigo de Revisão

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