CDD 616.994.5
CDU 616.5-006.6

TUMORES MALIGNOS DA PELE

CESAR DUÍLIO VAREJÃO BERNARDI *
ROBERTO LOPES GERVINI **
LUIZ FERNANDO BOPP MÜLLER ***

SINOPSE : São comentados os aspectos histológicos e clínicos dos tumores malignos da pele, bem como a orientação terapêutica dos autores, baseados na experiência de 234 casos observados no serviço de Dermatologia (5ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia de Pôrto Alegre) da UFRGS — Serviço do Professor Clóvis Bopp.

O presente trabalho possibilita a revisão dos aspectos morfológicos e clínico-evolutivos mais característicos dos carcinomas epidermóides e basocelulares, bem como dos melanomas malígnos, que são as neoplasias mais freqüentes para o lado do tegumento.

A importância de um perfeito conhecimento, identificação e diagnóstico precoce dos tumores malígnos é evidente por si mesma; inútil, portanto, divagar sôbre êste ponto. Sòmente um diagnóstico, exato e precoce, proporciona os resultados satisfatórios desejados em qualquer terapêutica.

Com a finalidade de avaliar o que representa êste grupo de afecções, é interessante saber que nos ambulatórios da Cadeira de Dermatologia, serviço do Professor Clovis Bopp, ocorreram, no período compreendido entre 21.10.66 e 21.4.70, 13.424 consultas. Neste volume de atendimento foram encontrados 234 casos de carcinomas basocelulares, 182 de carcinomas epidermóides e 18 casos de melanomas malígnos, ou seja, respectivamente, 1,74%, 1,35% e 0,13% do total de consultas novas.

Vamos analisar agora, de forma pormenorizada, porém concisa, cada uma das três entidades mencionadas, abordando primeiramente aquela que, por sua freqüência — e não por malignidade maior — merece um destaque todo especial.

* Assistente da Cadeira de Clínica Dermatológica e Sifilográfica da Faculdade de Medicina da UFRGS, Serviço do Prof. Clóvis Bopp.
** Médico Residente da Cadeira de Clínica Dermatológica e Sifilográfica da Faculdade de Medicina da UFRGS.
*** Doutorando interno da Clínica Dermatológica e Sifilográfica, da Faculdade de Medicina da UFRGS. Monitor da Cátedra de Clínica Dermatológica e Sifilográfica, da UFRGS.

CARCINOMAS BASOCELULARES

A denominação de epitelioma basocelular, proposta por Krompecher em 1900, permanece válida e serve para designar êste tipo de carcinoma de pele, de histogênese ainda discutida. A concepção histopatogênica proposta por Krompecher de que os ca. basocelulares seriam derivados da camada basal da epiderme, tem seus adeptos nos dias atuais. Porém, a maioria das escolas, e as norte-americanas em particular, consideram os basocelulares não como verdadeiros cânceres, mas como tumores nevóides (hamartomas), derivados de células embrionárias — gérmem epitelial primário.

O carcinoma basocelular tem como sede de eleição a face: nariz, regiões paranasais, região frontal, regiões temporais, pálpebras, eminências genianas, retro-auriculares, orelhas, pescoço, mento e couro cabeludo. De uma forma esquemática, pode-se dizer que seu local de eleição é a extremidade cefálica, acima da linha imaginária que une a comissura labial ao lóbulo da orelha. Incide, ainda, no tronco, em particular no dorso (segundo alguns autores em 10% dos casos; porém em nossa casuística, esta cifra não atinge 1%). Extremamente raro nos membros; não ocorre nunca nas mucosas — localização exclusiva dos ca. epidermóides. Não podemos contudo esquecer que um basocelular junto a um orifício natural, poderá, por continuidade, invadir a mucosa.

Será único ou múltiplo, mas há casos em que as lesões são numerosas. Atinge preferencialmente os indivíduos acima dos 40 anos de idade; porém sua aparição entre jovens não é rara; 7% dos nossos casos foram encontrados nas quatro primeiras décadas da vida. Nos indivíduos de raça branca é o tumor malígno mais freqüente da pele; em contrapartida é excepcional o seu aparecimento nos de raça negra. Os descendentes de alemães e italianos são aquêles que, entre nós, pagam maior tributo a essa neoplasia, em particular os de pele clara, tez seborrêica, loiros ou ruivos. Tais indivíduos, quando têm suas atividades profissionais ligadas à natureza, com prolongada exposição ao sol e ventos, como é o caso dos agricultores, são exatamente aquêles que irão apresentar, dentro de período de tempo variável, a maior incidência de epiteliomas basocelulares.

Em relação ao sexo, a maioria dos autores anota uma discreta predominância entre os homens, conseqüência, talvez, de suas atividades mais ligadas a fatôres desencadeantes como sol, ventos e frio. Tal diferença, porém, não é significativa, como tivemos oportunidade de averiguar, não fornecendo dados de maior valia no diagnóstico.

De evolução em geral arrastada, lenta, costumam permanecer estacionários durante anos, para em determinado momento apresentar rápido crescimento, quer em superfície (fagedênicos), quer em profundidade (terebrantes). Em certas ocasiões, mais raras, podem apresentar evolução relativamente rápida, assumindo grandes proporções em poucos meses.

De malignidade relativa, os ca. basocelulares são considerados como tumores de malignidade apenas local, não dando jamais origem a metástases à distância. Tal fato tem sido contestado nos últimos anos; porém, na prática, devemos considerá-los como não metastasiantes. Se, por um lado, não originam metástases em sua evolução, são passíveis de provocar grandes destruições de tecidos locais. Assim, os basocelulares terebrantes, altamente invasivos e mutilantes, podem destruir todos os planos subjacentes, tanto os moles como os duros (cartilagens e ossos). Estas formas mutilantes, altamente deformantes e de difícil terapêutica, pela destruição de artérias calibrosas, poderão dar origem a hemorragias violentas e mesmo fatais. Adenopatias metastáticas não são jamais encontradas, podendo, isto sim, ser encontradas adenopatias inflamatórias.

Seu início pode dar-se tanto sôbre pele normal como sôbre lesão pré-existente (p. ex. ceratoses solares), sob a forma de pequena pápula róseo-amarelada, translúcida, de aspecto céreo. Em outras ocasiões, pequena erosão não tendente à cicatrização pode ser primeira manifestação.

O tipo clínico definitivo assumirá sua morfologia característica após alguns meses ou anos de evolução.

Vamos analisar agora, de forma igualmente suscinta, os tipos clínicos mais freqüentes de ca. basocelulares.

Formas clínicas

1. ***Tipo ulcerado*** — Inicia-se por pequena lesão ulcerada, de crescimento muito lento, de aspecto banal e resistente a todos medicamentos cicatrizantes ou antissépticos. Sob exame detalhado, a lesão ulcerada, mesmo em sua fase inicial, apresenta sempre em suas bordas, o característico aspecto perolado, peculiar aos ca. basocelulares (foto 1). melicérica ou hemática. Sua base mostra-se, via de regra, moderadamente infiltrada. Em alguns casos, a lesão ulcerada pode instalar-se sôbre a área cicatricial de um basocelular tipo plano-cicatricial. As dimensões da lesão variam, de milímetros a centímetros. Em nosso meio, esta forma clínica foi a mais freqüente, ocorrendo em cêrca de 50% dos casos de basocelulares. Sua localização mais comum é na face, em particular no nariz, sendo muito raro incidir no tronco.

2. ***Tipo nodular*** — E' a segunda forma clínica em freqüência entre os ca. basocelulares, alcançando 16% dos casos por nós apreciados. Geralmente representam a expressão clínica de um basocelular cístico. Múltiplos ou mais das vêzes único, apresenta-se sob a forma de lesão nodular de dimensões variáveis segundo sua idade; superfície bocelada, não erosada nem ulcerada, de coloração róseo-amarelada, translúcido, dando a impressão de conteúdo líquido e consistência firme ao tato. De evolução lenta, raramente ulcera-se ou invade a profundidade. Numerosas telangectasias são observadas em sua superfície.

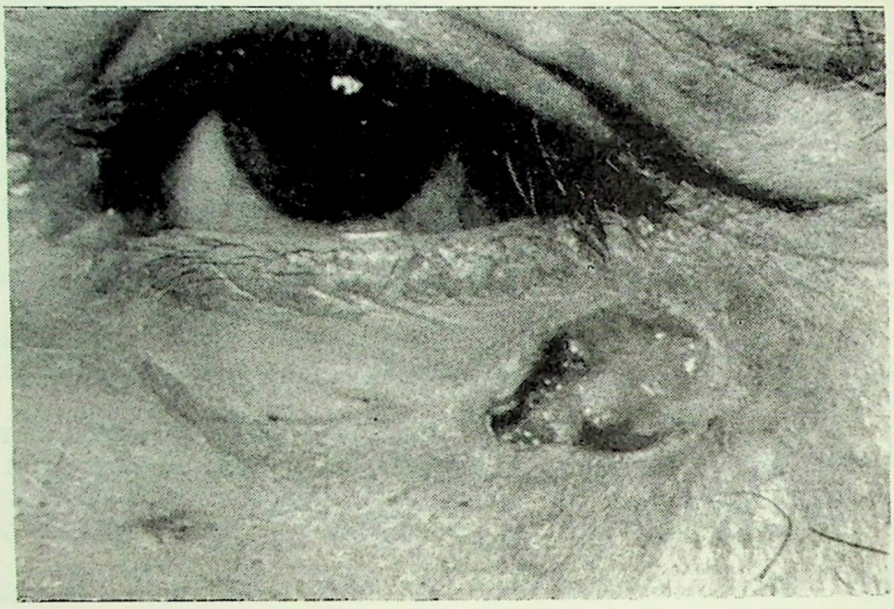


Fig. 1

3. ***Tipo plano-cicatricial*** — Ocorreu em 8% dos nossos casos, localizando-se, preferencialmente, na face. Apresenta-se como placa de dimensões variáveis, segundo sua idade, de contornos policíclicos, arredondados ou elípticos. O centro é geralmente atrófico e deprimido, apresentando, às vêzes, numerosas telangectasias e discreta descamação. O característico são seus bordos, formados por uma orla de lesões papulosas, opalinas, róseo-amareladas, translúcidas, de consistência dura, firme ao tato (foto 2). Tal aspecto das bordas, muito sugestivo, recebe a clássica denominação de «bordos perolados» ou «pérolas epiteliomatosas». Algumas vêzes, numerosas telangectasias são perceptíveis tanto sôbre os bordos perolados como na periferia do tumor. E' justamente sôbre êste bordo perolado que deverão ser executadas as biópsias, pois no centro atrofo-cicatricial não será revelada a estrutura histo-patológica característica do tumor, embora, eventualmente, possa ser observada a presença de algumas pérolas isoladas sôbre a zona cicatricial. Tais tumores, de evolução muito arrastada, mas que podem assumir grandes extensões, não costumam oferecer maiores dificuldades ao diagnóstico.



Fig. 2

4. ***Tipo pigmentado*** — Às vêzes (7% em nossa estatística), os basocelulares podem apresentar componente pigmentar, melânico, em grau variável. Sua coloração varia do acastanhado ao negro. Nestes casos, embora a perolação das bordas permaneça e induza ao diagnóstico, êste torna-se extremamente difícil de ser realizado, pois a possibilidade de um melanoma malígno não pode nunca ser afastada. E' muito raro encontrá-lo em outros locais que não o da face. Deve-se ter todo cuidado diante de lesão tumoral pigmentada, pois um êrro no diagnóstico diferencial, entre estas duas entidades, traria conseqüências graves e irrecuperáveis ao paciente.

5. ***Tipo terebrante*** — Os basocelulares não tratados, traumatizados, ou sujeitos a terapêuticas intempestivas (cauterizações), são passíveis de evoluir com uma forma altamente destrutiva, com maciço acometimento tanto de tecidos moles como de planos ósseos, dando origem a lesões ulceradas, profundas, mutilantes, capazes de provocar monstruosas destruições de estruturas, tais como o arcabouço nasal, pálpebras, pavilhões auriculares (foto 3), etc. Em nosso meio não são muito freqüentes, nos dias atuais, as formas terebrantes dos ca. basocelulares; porém ocasionalmente, temos oportunidade de surpreender algum caso, via de regra em pacientes anteriormente tratados de forma inadequada.

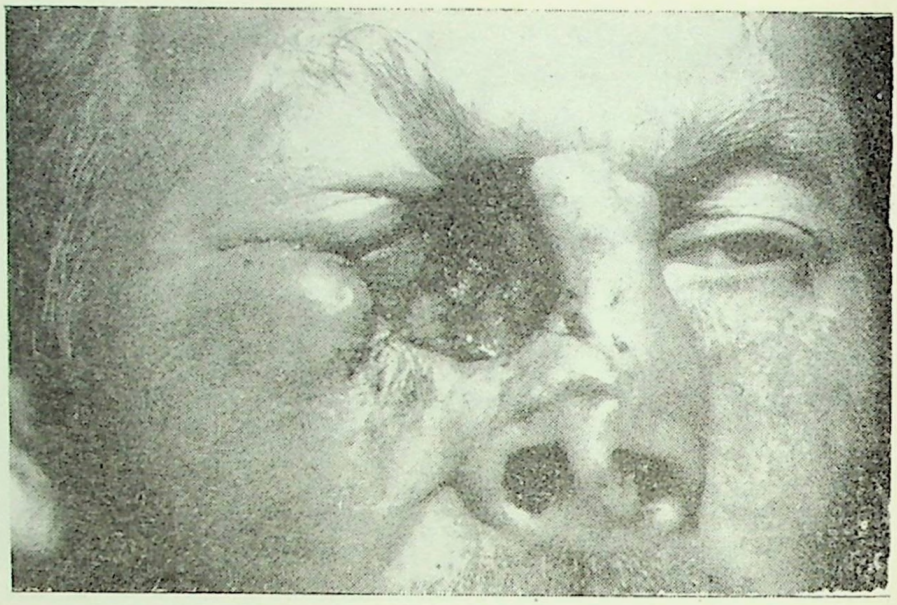


Fig. 3

6. ***Tipo vegetante*** — Aspecto clínico pouco freqüente, indistingüível morfològicamente do ca. epidermóide, caracteriza-se por lesão tumoral ou pediculada, vegetante, de superfície mamelonada, de côr vermelho-vivo, sangrando fàcilmente. A perolação das bordas, clássica dos ca. basocelulares, costuma faltar nesta forma clínica, impossibilitando assim o diagnóstico pelo exame objetivo. A confirmação ou elucidação torna-se possível apenas através da histopatologia.

7. ***Tipo pagetóide (Epitelioma pagetóide de Darier)*** — Geralmente múltiplo, localiza-se em qualquer das áreas de predileção do ca. basocelular; bem mais freqüente, porém, no dorso. As múltiplas lesões, de dimensões variáveis, raramente ultrapassando 2 cm de diâmetro, apresentam-se sob a forma de placas róseas de bordos nítidos e arredondados, pouco ou nada salientes, apresentando a superfície recoberta por micro-pápulas, sempre com as características de translucidez e coloração róseo-amarelada. Ocasionalmente pequenas crostículas aderentes podem ser observadas. De evolução muito arrastada e benigna, podem permanecer durante anos sem grandes modificações em suas dimensões. Bastante raro, não atingiu 1% em nossa casuística.

8. *Tipo esclerodérmico* — Apresenta-se sob a forma de placa de dimensões variáveis, raramente diâmetro maior que 3 cm, de côr róseo-amarelada, por vêzes esbranquiçada, de consistência firme, dura ao tato, assemelhando-se muito a uma placa de esclerodermia. De evolução extremamente lenta, não oferece dificuldades maiores ao diagnóstico quando apresenta a clássica perolação de seus bordos. No entanto, com muita freqüência, êste aspecto característico não é determinado nos ca. basocelulares do tipo esclerodermiforme, o que torna delicado o diagnóstico diferencial. Num grande número de casos verifica-se pequena erosão sôbre a placa escleriforme. Esta simples erosão deverá fazer-nos suspeitar da existência de processo neoplásico. A consistência dura, esclerosa, deve-se ao intenso processo de fibrose cicatricial.

Evolução e diagnóstico

A *evolução* dos carcinomas basocelulares é sempre lenta, e seu prognóstico geralmente bom. Relativamente benigna, pode ser modificada pelo uso de medicamentos irritantes (pomadas cáusticas) ou intervenções cirúrgicas intempestivas (cauterizações), podendo originar então, como já foi dito, as formas terebrantes, altamente mutilantes e destruidoras. Ocasionalmente pode ocorrer invasão de canal e glândula lacrimal, mucosa conjuntival, mucosas pituitária e labial, dando margem a grandes destruições locais de difícil solução. Em raras ocasiões temos observado formas invasoras acometendo os seios maxilares. Nos tumores de tipo vegetante, a necrose maciça, é uma ocorrência freqüente, complicando-se quase sempre com infecção secundária. Destaque-se mais uma vez a ausência de metástases ganglionares nos ca. basocelulares.

O *diagnóstico diferencial* cuidadoso deve ser estabelecido com os carcinomas epidermóides e melanomas malignos (basocelulares pigmentados). O lupus eritematoso crônico, os adenomas sebáceos, a sífilis terciária e as lesões névicas merecem ser lembradas ao estabelecermos o diagnóstico diferencial.

O *diagnóstico clínico* é efetuado pelo aspecto morfológico da lesão e por sua topografia, bem como pelos dados fornecidos pela anamnese.

O *diagnóstico final* será fornecido pelo exame histopatológico do material obtido por biópsia. Nas pequenas lesões, aconselha-se sempre a remoção de tôda a lesão com margem de segurança, e não a simples biópsia parcial (incisional).

O quadro histológico dos ca. basocelulares é bastante sugestivo, não oferecendo dificuldades em identificá-lo. Caracteriza-se pela presença, na derme, envoltas por tecido conjuntivo mais ou menos denso, de massas ou cordões de células epiteliais ovaladas, desprovidas de filamentos de união. Estas células epiteliais de aspecto mais ou menos uniforme, dipõem-se paralelamente na periferia dos nódulos ou cordões, sendo êste arranjo denominado de «paliçada»: Tais células apresentam um núcleo central, oval e fusiforme, intensamente basófilo, e citoplasma pou-

co abundante. Morfològicamente assemelham-se às células da camada basal, porém não são observadas pontes de união intercelular e não evoluem nunca para a queratinização do tipo epidérmico (ortoceratose).

Terapêutica

Várias condutas são adotadas na terapêutica dos basocelulares, tendo quase tôdas, ardorosos defensores de seus princípios. As opiniões radicalizam-se nas diversas escolas, não admitindo jamais seus adeptos, transgressões nos limites por êles estabelecidos. Entretanto nossa opinião é elástica; a conduta terapêutica deve ser adaptada a cada caso em particular. Não julgamos possível aceitar a orientação inflexível. Cada paciente deverá ser minuciosamente estudado, não só quanto ao tipo clínico do tumor, mas também quanto à sua extensão, localização e acometimento de estruturas vizinhas, e ainda quanto ao tipo de pele apresentado. Todo paciente, seja qual fôr a terapêutica empregada, será mantido em contrôle periódico durante um mínimo de 5 anos.

1. *Cirurgia* — Em nossa opinião, é seguramente a cirurgia a terapêutica que melhor se adapta à maioria dos tumores do tipo basocelular. Sempre que bem indicada e executada, oferece os melhores resultados de cura, como também excelentes condições estéticas pós-cirúrgicas. Em relação justamente ao aspecto estético, convém lembrar que muitas vêzes o cirurgião o supervaloriza, em detrimento da segurança de remoção completa do tumor. A cirurgia deverá ser dirigida antes de mais nada no sentido da retirada total do tumor, ***com margem de segurança*** tanto em superfície quanto em profundidade. A peça cirúrgica deverá sempre ser enviada para exame histopatológico, a fim de verificar se as margens operatórias não estão acometidas — sinal êste, de remoção completa da neoplasia.

2. ***Radioterapia superficial*** — Reservada apenas para alguns casos que preencham uma série de requisitos: tumor localizado em superfície plana; não existência de cartilagens sob o plano irradiado; lesão única; não existência de outras lesões consideradas como pré-carcinomatosas, etc. Lembraríamos, ainda, que indivíduos apresentando tez clara, congestiva, de aspecto seborrêico, não deverão ser submetidos a radioterapia. Esta conduta terapêutica sofre nos momentos atuais grande oposição de numerosas escolas, sendo a mais comum das alegações, o fato de as cicatrizes de radiodermite serem com grande freqüência sede de neoplasias, geralmente do tipo epidérmico. Finalmente, deve-se dizer que esta arma terapêutica sòmente será manipulada por indivíduo altamente capacitado e experiente, pois as complicações resultantes de irradiações mal dosadas poderão ser extremamente danosas para o paciente, tanto a curto como a longo prazo. As modernas técnicas de radioterapia recomendam a divisão da dose total a ser aplicada em pequenas parcelas de 200r-300r, no máximo, devendo estas sub-dosagens serem aplicadas ao longo de algumas semanas. Com êstes esquemas são quase sempre evitadas as grandes necroses resultantes das

doses maciças, bem como as cicatrizes intensamente atróficas, acidente post-terapêutico tão comum em pacientes irradiados.

3. *Radiumterapia* — Seu emprêgo no tipo de tumor aqui estudado vem caindo em desuso. Seria reservada apenas para os ca. basocelulares de tipo terebrante com grande invasão de profundidade ou de cavidades, como complementação da cirurgia.

4. *Eletrocoagulação* — Para muitos é o processo mais simples e eficaz no tratamento dos pequenos tumores, mas em nossa opinião não deve, jamais, ser empregado. Não sòmente a eletrocoagulação, como também qualquer outro método de eletro-cirurgia deve ser condenado na terapêutica dos basocelulares, e — podemos adiantar — dos epidermóides. Não admitimos o emprêgo de um método que não nos permite avaliar, com precisão, se ocorreu ou não a destruição de todo o tumor, bem como os fenômenos de vasodilatação local, que irá provocar. Não admitimos, em qualquer hipótese, a cauterização do tumor, seguida de imediato por curetagem, método muito empregado no meio dermatológico.

5. *Quimioterapia local* — Ainda em fase experimental, o uso de antiblásticos locais, veiculados em pomadas, parece oferecer resultados relativamente satisfatórios em certos basocelulares. Os antiblásticos mais empregados nesta nova tentativa terapêutica tem sido a podofilina, em concentrações variando de 25-50%, ou então o 5-fluoracil, a 5%. Os trabalhos, ainda que recentes, em relação a êste método, parecem oferecer uma nova perspectiva na terapêutica dos basocelulares de crescimento em superfície, não invasores das estruturas profundas. Quanto ao uso de substâncias químicas, tais como ácidos, alcalinos, etc., desaconselhamos o seu emprêgo.

CARCINOMAS EPIDERMÓIDES

São os carcinomas espinocelulares de Krompecher (por apresentarem filamentos de união entre as células neoplásicas). Êstes tumores malignos — que preferimos chamar de epidermóides — localizam-se na pele, semi-mucosas e mucosas. Na pele, as regiões mais acometidas são: face, antebraço, pernas, dorso dos pés e das mãos. Os tumores de mucosa oral e genital são quase que exclusivamente epidermóides, apresentando evolução particularmente maligna. Os carcinomas epidermóides das semi-mucosas do lábio inferior — 40% (foto 4) e da glande — 10% (foto 5) foram os mais freqüentes em nossa casuística. Os epidermóides de lábio inferior evoluem geralmente de forma arrastada, durante meses, sem provocar o aparecimento de metástases.

A ocorrência dos epidermóides é 5 vêzes maior no homem do que na mulher. Raro em pessoas de raça negra. Próprio do adulto velho, acima dos 50 anos. Mas pode ocorrer em indivíduos jovens, e mesmo em crianças (portadores de *Xeroderma pigmentosum* — genodermatose essencialmente pré-carcinomatosa).



Fig. 4



Fig. 5

Seu início pode ocorrer sôbre uma pele aparentemente normal, mas é raro. Surge quase que sòmente sôbre lesões pré-existentes, as chamadas lesões pré-carcinomatosas, ou evoluem a partir dos chamados carcinomas «in situ». Entre as lesões pré-carcinomatosas mais freqüentes, citamos a ceratose senil (ceratose solar); as cicatrizes de queimaduras e de radiodermites; as cicatrizes de sífilis terciária e algumas genodermatoses, como o *Xeroderma pigmentosum*. No grupo dos chamados «carcinomas em situ» merecem destaque a leucoplasia, a doença de Bowen e a Eritroplasia de Queirat — pontos de partida freqüentes dos carcinomas epidermóides. Para o lado da pele, a ceratose solar é indubitàvelmente a pré-carcinomatose que mais comumente origina os carcinomas epidermóides, ao passo que nas mucosas êstes tumores desenvolvem-se habitualmente sôbre leucoplasias. Surgindo sôbre pele aparentemente normal, os epidermóides são denominados de primitivos; desenvolvidos sôbre lesões pré-existentes, chamam-se secundários. Tanto os epidermóides primários quanto os secundários têm um início habitual na forma de um pequeno papiloma, geralmente de superfície cornificada, verrucoso, às vêzes pediculado, com aspecto banal. Esta fase inicial, papilomatosa, persiste por tempo indeterminado, e, espontâneamente — ou, no que é mais comum, como conseqüência de terapêuticas inadequadas (substâncias cáusticas, cauterizações ou cirurgias insuficientes) — podem evoluir no sentido de um carcinoma epidermóide. Devemos suspeitar da evolução sempre que um papiloma passe a apresentar infiltração na sua base, crescimento rápido ou erosões em sua superfície, sangramento ou halo eritematoso e inflamatório em sua periferia. Sempre que ocorram estas circunstâncias, impõe-se a biópsia e a remoção cirúrgica da lesão, pois ràpidamente esta pode tornar-se ulcerada e invasora.

O componente córneo dêsse papiloma inicial, poderá, eventualmente, ser muito abundante, formando os chamados cornos cutâneos, mais comuns na extremidade cefálica, pescoço e dorso das mãos.

Formas clínicas de carcinomas epidermóides

Os carcinomas epidermóides são bem menos polimorfos que os basocelulares quanto a tipos clínicos; e em certos casos são passíveis de diagnóstico apenas através do exame histopatológico.

1. ***Tipo ulcerado*** — Extremamente freqüente, pouco saliente, duro ao tato, de base fortemente infiltrada ultrapassando as dimensões do tumor; fundo irregular, mamelonado. A lesão ulcerada é limitada por borda firme, saliente e irregular. Esta ulceração cresce ràpidamente, invade os tecidos vizinhos, com tôda a massa tumoral fortemente aderida aos planos profundos. Crostas melicéricas e hemáticas recobrem geralmente a úlcera, e, ao removê-las, observamos que, no fundo papilomatoso, há alguns pontos esbranquiçados, correspondentes às pérolas córneas descritas no quadro histológico dos epidermóides.

2. ***Tipo vegetante*** — O carcinoma epidermóide pode apresentar-se sob a forma de lesão tumoral francamente vegetante (foto 6). Tumor de superfície papilomatosa, côr vermelha, sangrando fàcilmente, recoberto por escamo-crostas, dando aspecto verrucoso à lesão de base fortemente infiltrada. Essas lesões vegetantes chegam a assumir proporções consideráveis.

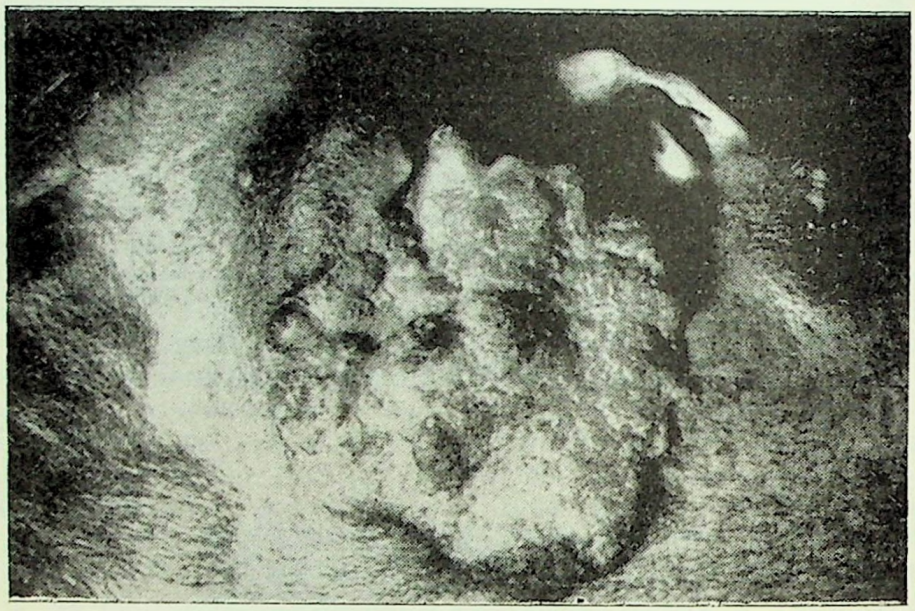


Fig. 6

Evolução e diagnóstico

A evolução dos carcinomas epidermóides se faz por uma invasão progressiva, mais ou menos rápida, dos tecidos e estruturas vizinhas. As lesões papilomatosas, verrucosas, podem evoluir a longo prazo, com dicreto acometimento regional. Os tumores do tipo ulcerado provocam grandes destruições locais; êles não poupam os tecidos cutâneos, músculos, ossos, provocam até grandes hemorragias por acometimento e destruição de vasos sanguíneos vizinhos. Certos epidermóides, como os de mucosa, nalguns casos podem mostrar evolução extremamente rápida, originando, em curto prazo, metástases ganglionares e viscerais.

A invasão ganglionar pelo processo neoplásico varia em sua freqüência e precocidade, de acôrdo com a sede do tumor. Os carcinomas exclusivamente de pele dão metástases ganglionares muito mais tardiamente que os de semi-mucosa e, mais ainda que os de mucosa. Para Degos, apenas 8% dos casos de epidermóides de pele apresentavam metástases ganglionares, ao passo que cêrca de 50% dos de mucosa já a mostravam no momento da primeira consulta. As adenites metastá-

ticas são passíveis de se ulcerarem em fase tardia. As metástases viscerais dos epidermóides de pele são pouco freqüentes. Devemos chamar a atenção para uma ocorrência comum, ou seja: a involução espontânea de certas adenopatias regionais após o tratamento do tumor primitivo. Deve-se isto ao fato de serem apenas gânglios inflamatórios — o que não surpreende, pois as infecções secundárias comuns, servindo inclusive para agravar o prognóstico e complicar o diagnóstico diferencial.

O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com os basocelulares, melanomas malignos acromáticos, tuberculoses verrucosas, sifílides terciárias gomosas, nevos verrucosos, actinomicose, etc. Êste diagnóstico geralmente não oferece dificuldades, mas deverá sempre ser a resultante de uma análise minuciosa dos dados fornecidos pelo exame objetivo e anamnese, ratificados pelos aspectos revelados pelo exame histopatológico — imprescindível para a confirmação diagnóstica.

O quadro histopatológico pode apresentar certas variações, mas geralmente surge na forma de formações epiteliais irregulares, dispostas em cordões e nódulos, acantose intensa, que invade a derme profundamente. Estas massas tumorais são formadas por camadas celulares concêntricas, com inúmeras atipias celulares. As camadas periféricas são formadas por células mais ou menos cilíndricas, semelhantes às células basais. As células formadoras das camadas médias são poliédricas, com pontes de união entre si. A parte central dos nódulos ou cordões é formada por células achatadas, anucleadas, em parte queratinizadas, imbricadas entre si. Estas células queratinizadas dão origem aos globos ou pérolas córneas, achado comum nos epidermóides. Estas pérolas córneas apresentam-se muitas vêzes em paraceratose, isto é, mostram restos nucleares. As atipias celulares encontradas são geralmente muito pronunciadas: células volumosas com núcleos monstruosos, hipercrômicos lobulados, mitoses atípicas, células fusiformes, etc. O grau de malignidade do tumor dependerá de sua estrutura histológica, mais ou menos diferenciada. Os tumores de maior malignidade são aquêles em que a arquitetura histológica apresenta maior desorganização em seu arranjo e o maior número de atipias celulares. Numerosos autores adotam a classificação de Broders, que reúne os carcinomas epidermóides em 4 grupos, segundo o grau de malignidade. Nesta classificação, no que se refere ao quadro histológico encontrado, teríamos, no grau 1, tumores de baixa malignidade, onde 75% das células apresentam-se bem diferenciadas; as massas tumorais não penetram a derme, encontrando-se ainda envoltas por camada basal íntegra; as pérolas córneas são numerosas e em ortoceratose. Em oposição, o grau 4 mostra um quadro histológico onde menos de 25% das células são diferenciadas, quase tôdas as células tumorais são atípicas e desprovidas de filamentos de união; não são encontradas pérolas córneas, pois a queratinização é incompleta; a derme acha-se profundamente invadida.

Tratamento

Tal como nos carcinomas basocelulares, múltiplas condutas são indicadas na terapêutica dos epidermóides. Aqui, uma escolha racional e precisa da conduta a seguir torna-se bem mais importante. Ao contrário dos primeiros, êstes últimos apresentam um prognóstico muito mais reservado. Sòmente com a escolha de uma terapêutica eficaz e bem conduzida, poderemos ter a resultante desejada, isto é, a cura de nosso paciente, e o que mais nos interessa, uma longa sobrevida. Na escolha do método a seguir, vários fatôres devem ser analisados: localização do tumor, tempo de evolução, dimensões, presença ou não de metástases ganglionares ou viscerais, tipo de pele, idade e estado geral do paciente, grau de malignidade do tumor (critério histológico), etc. Não se deve esquecer um aspecto importante: contrôle periódico do paciente durante um prazo não menor que 5 anos após o tratamento. Tal revisão periódica deverá ser completa, dirigida no sentido de surpreender recidivas ou metástases em fase precoce. Vamos citar as terapêuticas mais freqüentemente empregadas nos epidermóides. Não citaremos os métodos de eletro-cirurgia e curetagem, por não concordarmos absolutamente com estas técnicas. As terapêuticas são estas:

1 — *Cirurgia* — sempre que possível. E ela será orientada no sentido de retirada total do tumor, com margem ampla de segurança. Esta margem de segurança jamais deverá ser sacrificada em benefício da estética, que é um aspecto secundário na terapêutica cirúrgica de tumores malignos (a cirurgia reparadora realiza-se em fase posterior). Na presença de comprometimento ganglionar, discute-se se o esvaziamento ganglionar deve ser simultâneo ou posterior à exérese do tumor. Somos favoráveis ao esvaziamento posterior, pois muitas vêzes uma adenopatia perceptível ao exame físico involui após a retirada do tumor. Trata-se, neste caso, de simples processo inflamatório, conseqüência de infecção secundária da neoplasia. A peça operatória, bem como os gânglios eventualmente retirados, serão submetidos a exame histopatológico, havendo particular interêsse em verificar se os bordos da peça estão acometidos.

2 — *Radioterapia* — Não nos parece uma terapêutica de rotina nos casos de neoplasias dêste grupo. Temos tido oportunidade de observar ótimos resultados com a radioterapia, mas a série de riscos que produz, quando não perfeitamente manipulada, faz com que mais ainda a coloquemos em um plano de segunda escolha. Não deverá ser escolhida quando se tratar de tumores que se apresentem próximos de planos ósseos (couro cabeludo), de cartilagens (orelhas, nariz) ou em tôrno aos orifícios naturais, pois nestes casos, poderá determinar graves lesões ósseas, das cartilagens, ou então retrações cicatriciais dos orifícios naturais. Nossa opinião é que a radioterapia, como a radiumterapia, podem ser utilizadas apenas nos casos inoperáveis, ou como complementação, posterior à terapêutica cirúrgica. Cumpre lembrar, ainda, que

Cátedra de Terapêutica Clínica

apenas os tumores moderadamente diferenciados apresentam ótima resposta à radioterapia.

3 — ***Quimioterapia*** — A quimioterapia local fica positivamente afastada na terapêutica dos epidermóides. O emprêgo de antiblásticos por via sistêmica tem oferecido resultados duvidosos; reserva-se o uso apenas para os casos de metástases viscerais múltiplas.

MELANOMAS MALIGNOS

Os melanomas malígnos derivam das células névicas, melanoblastos — elemento celular dominante nos nevus pigmentados. Assim sendo, é justamente sôbre os nevus pigmentares pouco salientes e de coloração escura que geralmente irão se assentar os melanomas malígnos. Excepcionalmente resultará da transformação de um nevus pigmentar piloso ou verrucoso. Tal origem não é constante, pois poderão em algumas vêzes resultar da transformação de nevus não pigmentares (p. ex. nevus tuberosos) e, ainda, em ocasiões mais raras, surgir sôbre pele aparentemente normal, sem nevus pré-existentes. Para a maioria dos autores, os nevus pigmentares juncionais e os compostos são as entidades que originam a maior parte dos casos de melanomas malígnos. Outros, em particular inglêses e australianos, admitem que 75% dos melanomas malignos surgem a partir de um Lentigo Maligno de Hutchinson, lesão esta clìnicamente caracterizada por mancha pigmentar de coloração não uniforme, bordos irregulares porém nítidos, podendo algumas vêzes, apresentar discretas alterações em seu relêvo. Localizada em geral na face, e com evolução extremamente lenta. Essa lesão apresenta com freqüência um quadro histológico que a aproxima bastante do melanoma maligno.

Para Driver, o melanoma maligno deriva — em 80% dos casos — de um nevus preexistente, dos quais 41% seriam nevus congênitos; os 39% restantes, adquiridos. Para outros autores os nevus adquiridos, isto é, os de aparecimento tardio, seriam os mais propensos à degeneração.

Uma pergunta comum entre os que estudam o assunto: qual a percentagem de nevus que maligniza? A resposta não pode ser dada nas atuais condições de conhecimento sôbre a etiopatogenia dos melanomas malígnos. Não devemos esquecer que a transformação dos nevus pigmentares em melanomas malignos é rara, diante do grande número de nevus pigmentares que normalmente qualquer indivíduo apresenta.

Os nevus do tipo juncional, sede mais freqüente do melanoma maligno, caracterizam-se histològicamente por ninhos (amas) de células névicas (melanoblastos) ao nível da junção dermo-epidérmica; os nevus compostos, além do aspecto anterior, apresentam ainda células névicas no interior da derme. O diagnóstico clínico de um nevus juncional é bastante difícil, pois não dispomos de recursos para distinguí-los morfològicamente de um nevus pigmentar intradérmico ou de um composto. A confirmação sòmente será possível pelo aspecto histológico.

Bem menos freqüente que o carcinoma basocelular e o carcinoma epidermóide, o perfeito conhecimento do melanoma maligno tem grande importância, pois seu diagnóstico precoce oferecerá sempre melhores probabilidads terapêuticas. Outrossim, sua evolução, imprevisível, e a sua em geral, alta malignidade, nos obrigam a conhecer tôdas as suas múltiplas facetas evolutivas. Sua freqüência entre os vários tumores malignos da pele varia muito nas diversas estatísticas. No Texas, representa 1,5% dos tumores malignos da pele. Na Suécia, 7%. Em nosso serviço, aqui em Pôrto Alegre, os melanomas malígnos representam 4,1% das neoplasias malignas cutâneas. Nos Estados Unidos, sua morbilidade, para 100.000 indivíduos, é de 2,2 em homens e 2,6 em mulheres. Pouco freqüente antes da puberdade, nem por isso deixa de ocorrer em crianças; é porém entre os adultos, de qualquer faixa etária, que se registra a maior incidência.

De ovulação complexa, imprevisível, é na maioria das vêzes muito agravado durante o período de gestação; e, mais uma vez mostrando a impossibilidade de prever-se-lhe a evolução, involuem no período de prenhez, mas são casos raríssimos. Encontram-se casos relatados na literatura de metástases transplacentárias da mãe ao feto. Altamente metastático, o melanoma maligno pode apresentar impressionante disparidade entre a lesão primitiva e o número e as dimensões das metástases. Já tivemos oportunidade de observar pacientes portadores de incontáveis lesões metastáticas nodulares disseminadas por todo o tegumento. As suas dimensões variavam de milímetros até cêrca de 5cm de diâmetro, sem que a lesão primitiva fôsse encontrada. Tais metástases, de evolução e disseminação fulminante, costumam às vêzes localizar-se em particular na pele, fígado, pulmões, ossos, sistema nervoso e rins. Contrastando com êste aspecto descrito, poderão as metástases surgirem vários meses após o aparecimento do tumor; ou então, nos casos de tratamento precoce de lesões primitivas, se evidenciarem apenas 5 anos depois ou até mais. A ocorrência de metástases nos órgãos e aparelhos leva a fraturas espontâneas, distúrbios da conduta, melanúria, etc. A melanodermia é um fato excepcional.

Precisamos conhecer com exatidão os sinais precoces de transformação de um nevus. A degeneração de um nevus no sentido de um melanoma maligno, deverá ser suspeita sempre que êle:

a) aumentar de volume ou passar a apresentar modificações em seu relêvo;
b) apresentar modificações em sua coloração, na totalidade de sua superfície ou em área circunscrita;
c) passar a apresentar halo eritematoso;
d) apresentar infiltração em sua base;
e) tornar-se doloroso ou pruriginoso;
f) ulcerar-se ou tornar-se hemorrágico (êste é um sinal às vêzes tardio);
g) mostrar ilhotas pigmentares em tôrno da lesão primitiva.

Sempre que um nevus apresente um ou mais dêstes sinais, deveremos suspeitar de sua transformação. A presença da pigmentação melânica, de côr negra, imporá o diagnóstico de melanoma malígno. A atitude a assumir será a de cautela, evitando-se sempre as intervenções parciais, sendo para a maioria dos autores, uma contra-indicação formal a biópsia parcial. Esta deverá ser evitada, pois sua realização — traumatizando a lesão neoplásica — favorecerá a disseminação do processo através de metástases hemáticas e linfáticas.

A conduta correta, diante de um caso suspeito, será a exérese cirúrgica, com ampla margem de segurança tanto em superfície como em profundidade. Infelizmente, esta conduta nem sempre poderá ser mantida em relação aos melanomas malignos amelanóticos, pois o despistamento dêstes tumores é extremamente difícil; até nas mãos de profissionais muito experientes o êrro é freqüente. A degeneração de um nevus pode ocorrer de forma espontânea; ou então suceder a traumatismos por vêzes habituais, crônicos, como é o caso de nevus pigmentares do couro cabeludo constantemente irritados pelo uso de pente ou de escôva, ou de nevus da região plantar atritados pelo calçado, ou os de zonas submetidas a permanente atrito de vestuários. Em outras ocasiões, uma irritação brusca, ocasional, de um nevus — geralmente traumatismos acidentais — ou os provocados por intervenções médicas inoportunas (cauterizações), poderão provocar rápida evolução. Entre nossas observações, destacaríamos o caso de um paciente do sexo masculino, de 34 anos de idade, portador, desde a infância, de um nevus pigmentar do têrço médio, face medial da coxa direita, que resolveu por conta própria cauterizar seu nevus com nitrato de prata. Fêz 4 aplicações. Após dois meses da primeira aplicação veio à nossa procura com lesão altamente sugestiva de achar-se em franca malignização, suspeita esta, confirmada pelo posterior exame histológico da peça cirúrgica.

Não devemos esquecer que todos os nevus, em particular durante o período de gravidez, puberdade ou (mais raramente) após prolongadas exposições ao sol, poderão apresentar discreto aumento de volume ou superfície, sem que isto signifique transformação em melanoma malígno.

E' comum a pergunta sôbre a propriedade ou não de ser praticada a exérese de um nevus localizado em área de traumatismos repetidos (p. ex. região plantar), com finalidade profilática. Nossa orientação é julgá-la impraticável e até contra-indicada a remoção sistemática de todos os nevus pigmentares, admitindo porém tal conduta quando a lesão encontrar-se localizada em áreas sujeitas a traumatismos repetidos, e apresentarem as características morfológicas que nos façam suspeitar de um nevus juncional. Esta exérese deverá ser, sempre, cirúrgica e total, retirando-se o nevus em bloco, com margem mínima de 3mm. São totalmente contra-indicadas a destruição de nevus por eletrocauterizações, cauterizações químicas, neve carbônica, etc.

Evolução e diagnóstico

Podemos dizer que, ao evoluírem, os melanomas malígnos passam por 3 fases:

1. Fase local, em que há aumento de volume da lesão névica, podendo ocorrer ulceração.

2. Fase regional, que se caracteriza pelo aparecimento de lesões satélites, de disseminação linfática ou por continuidade, nodulares de coloração rósea ou geralmente negra, que podem mais tarde ulcerarem-se (foto 7). A adenopatia regional poderá surgir em fase precoce, na existência ou não de lesões satélites do tumor primitivo. Caracteriza-se por gânglios duros, inicialmente isolados e sem peri-adenite. Esta adenopatia regional poderá faltar, e no entanto já serem perceptíveis metástases de grupos ganglionares à distância. A presença de metástases ganglionares torna sempre o prognóstico mais reservado.

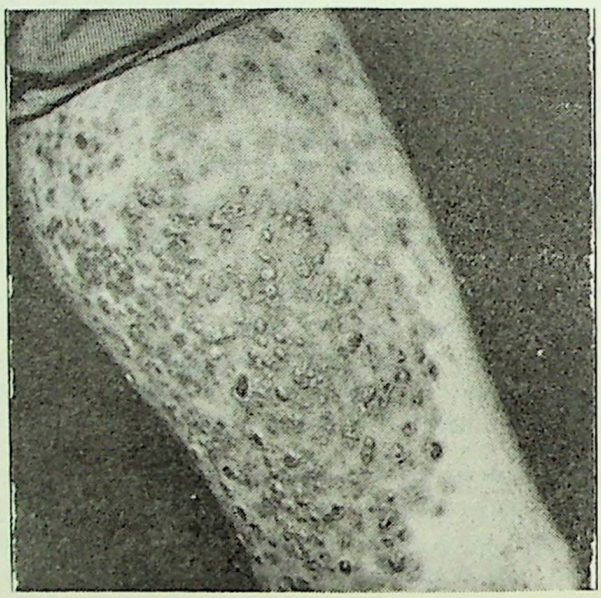


Fig. 7

3. Fase de generalização, onde a disseminação ocorre por via linfática ou hemática, surgindo metástases viscerais e adenites metastáticas generalizadas.

O tempo de evolução de um melanoma maligno apresenta variações notáveis, sendo em média, de nove a doze meses. Há casos que evoluem de forma tórpida, arrastada, durante anos. Outros, descritos em literatura especializada, são de evolução fulminante: podem levar à morte num prazo de 30 dias.

A localização mais freqüente é nos membros inferiores, e nestes, em particular, na região do calcâneo, região plantar, periungueal e espaços interdigitais (foto 8). Nesses locais as lesões tumorais não pigmentares de superfície ulcerada e sangrante, devem lembrar sempre a possibilidade de um melanoma maligno. A localização peri-ungueal é bastante característica; denomina-se panarício melanótico. Acomete em particular o polegar e o primeiro artelho. Inicia-se por uma mancha de côr negra, sub-ungueal, semelhante a um hematoma; sòmente mais tarde rompe-se a unha e surge o tumor vegetante de sangramento fácil. A extremidade cefálica é sede freqüente dos melanomas malignos, em especial a face. Neste local originam-se, via-de-regra, do lentigo maligno de Hutchinson. O couro cabelulo é um outro local. Ocorrem com regular freqüência nos membros superiores, mãos em particular. São bastante raros nas mucosas.

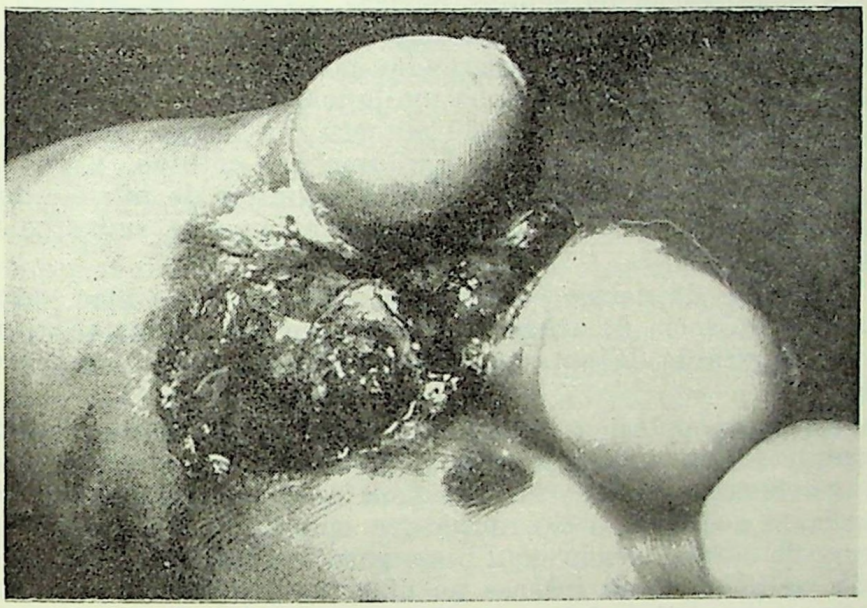


Fig. 8

Aliado aos aspectos clínicos, de tôda lesão tumoral pigmentada, de coloração negra, em fase evolutiva, torna-se indispensável o exame histopatológico. Como já vimos, a biópsia parcial é contra-indicada, devendo ser feita a retirada cirúrgica de todo o tumor com ampla margem de segurança em superfície e profundidade (até a aponeurose, inclusive esta, se fôr o caso), evitando-se traumatizar o tumor. A anestesia local não é aconselhável, pois os traumatismos com a agulha podem favorecer a difusão do processo; daí preferir-se a anestesia geral, raquidiana ou troncular.

A transformação maligna de um nevus pigmentar em sua fase inicial pode ser extremamente difícil de identificar no exame histológico e os critérios de malignidade são bastante discutidos. Entre os principais dados para avaliar a degeneração de um nevus devemos valorizar os seguintes:

a) atividade da zona juncional, em particular a tendência das células névicas em se multiplicar sem formar tecas;

b) invasão da epiderme pelas células névicas, mostrando-se aquela em certas ocasiões vacuolizada e com sua estrutura desorganizada, e em outras ulcerada, atingindo a superfície livre; para muitos autores êste é um sinal certo de malignidade;

c) reação inflamatória dérmica, acompanhada de vaso-dilatação e infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário, não sòmente sob a zona tumoral, mas também sob a epiderme que circunda o tumor;

d) a modificação de células névicas, aspecto importante mas de difícil avaliação quando discretas (em fase inicial). As mitoses celulares, se bem que raramente observadas nos nevus banais, ou excepcionalmente ausentes nos melanomas malignos, são um sinal quase certo de malignidade, quando em grande número e atípicas. As atipias celulares; irregularidades na forma e volume das células e dos núcleos; presença de vacúolos e nucléolos; células gigantes de núcleos lobulados ou células multinucleadas — são aspectos altamente sugestivos da degeneração maligna;

e) a invasão da derme por células névicas, onde elas proliferam com maior freqüência de atipias celulares que na epiderme, é um sinal tardio de progressão de um melanoma maligno, já clìnicamente caracterizado.

As células neoplásicas poderão, dentro do seu grande polimorfismo, assumir formas variadas, com predominância da cúbica e da fusiforme. Ao invadir a epiderme, formam ninhos denominads tecas, que desorganizam e destroem a arquitetura epitelial. A derme é invadida em forma de cordes, sendo aqui mais raro o arranjo em tecas. A presença da melanina, mais intensa ao nível da junção dermo-epidérmica, é de valor para o diagnóstico, porém sua quantidade poderá variar ou mesmo achar-se ausente em certos tumores (amelanóticos). A DOPA, reação para demonstrar presença de melanina, deve ser executada em peças frescas, não fixadas. Entre as tecas, o estroma conjuntivo é em geral pouco desevolvido, porém os vasos são numerosos e dilatados. Com certa freqüência são observadas células neoplásicas na luz dos vasos.

Nem sempre é fácil o diagnóstico diferencial do melanoma malígno. De forma esquemática podemos aceitar que, diante de uma lesão tumoral pigmentada, o diagnóstico impor-se-á. Por outro lado, não devemos jamais esquecer de afastar os próprios nevus pigmentados, não confundindo um nevus quiescente, banal, com um melanoma malígno. As ceratoses seborrêicas, as verrugas plantares, o mal perfurante plantar,

carcinomas basocelulares pigmentados e os granulomas piogênicos impõem cuidadoso diagnóstico diferencial. Quanto aos melanomas malígnos amelanóticos, o diagnóstico morfológico torna-se pràticamente impossível, como já foi dito. Uma entidade que merece todo cuidado, ao firmarmos seu diganóstico, é o granuloma piogênico, morfològicamente indistinguível de um melanoma maligno amelanótico. Tumor fungóide, pediculado, e, para maior confusão, a mesma topografia de predileção dos melanomas malignos.

Tratamento

O tratamento dos melanomas malignos deverá ser eminentemente cirúrgico, sempre. Diante de qualquer lesão suspeita a conduta deverá ser a exérese cirúrgica ampla em superfície e profundidade, atingindo até a aponeurose, indo, se necessária, à sua ressecção. A margem livre em tôrno do tumor, não deverá ser menor que 5cm. No caso de dúvida, o comportamento ideal será a exérese completa do tumor, com margem, exame histopatológico por congelamento, transoperatório, dando-se assim ao cirurgião, condições para ampliar a cirurgia, caso confirme-se a suspeita. Já falamos a respeito dos métodos de anestesia a empregar, bem como da total contra-indicação dos processos de eletrocirurgia e cauterização química ou por gêlo sêco. O esvaziamento ganglionar impor-se-á sempre que forem detectadas, no exame clínico, as hipertrofias ganglionares regionais. Quanto ao momento de realizar o esvaziamento ganglionar, como a técnica a seguir, as opiniões divergem. Há escolas que opinam pelo «toilette» ganglionar simultâneo à exérese do tumor. Outras, julgam que se deveria aguardar alguns dias, duas ou três semanas para realizá-la, esperando-se desta forma que as células neoplásicas existentes nos vasos linfáticos cheguem aos gânglios. Quanto à técnica de esvaziamento, também não coincidem as opiniões. Umas delas defendem o «método de Pack», ou cirurgia em «monobloco». Esta consiste na remoção cirúrgica em bloco (uma única peça) do tumor, vasos e gânglios linfáticos regionais. As cirurgias mutilantes — amputações ou desarticulações de membros — têm na época atual poucos adeptos; elas estão reservadas para casos excepcionais.

A radioterapia usada por representantes de algumas escolas européias não oferece bons resultados, pois o melanoma malígno é geralmente radioresistente. Doses elevadas, em mãos de radioterapeutas habilidosos, seria uma tentativa no caso de metástases viscerais; porém os resultados não são animadores. A quimioterapia é uma tentativa válida nas metástases viscerais, mas com resultados pouco satisfatórios.

O uso de antiblásticos em circulação extra-corpórea é tentado, em situações inoperáveis ou como complementação à exérese do tumor e de estruturas linfáticas. Sua indicação vale para os melanomas malignos dos membros, inferiores e superiores. Entre os citostáticos tentados em perfusão extra-corpórea, destacaríamos as mostardas nitrogenadas e a L-Phenylalanina.

SUMMARY : Analysis of the histological and clinical aspects of the malignant neoplasms of the skin, as well as the therapeutic procedures assumed by the authors, based on 234 cases seen in the UFRGS Department of Dermatology and Siphilography (Chairman — Prof. Clóvis Bopp).

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1 — BECKER, W.S. & OBERMAYER, M.E. — **Modern dermatology and syphilology.** 2.ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1947. p.636-711.

2 — DEGOS, R. — **Dermatologie.** Paris, Flammarion, 1960. p.831-910.

3 — DUPERRAT, B. — **Précis de dermatologie.** Paris, Masson, 1959. p.749-816.

4 — GRINSPAN, D.; ABULAFIA, J.; GRINSPAN BOZZA, N.O. — Melanomas cutaneos. **Medicina Cutanea, 3:**435-68, mar. 1969.

5 — LEVER, W.F. — **Histopathology of the skin.** 3.ed. Philadelphia, J.B. Lippincot,, 1961. p.406-599.

6 — MONTAGNA, W. — **The structure and function of skin.** 2.ed. New York, Academic Press, 1962.

7 — PILLSBURY, D.M.; SHELLEY, W.B.; KLIGMAN, A.M. — **Dermatology.** Philadelphia, W.B. Saunders, 1956. p.1095-119.

8 — PIÑOL AGUADÉ, J.; MASCARÓ, J.M.; UMBERT MILLET, P. — Estudio anatomo-clinico de los nevos organoides. **Medicina Cutanea, 3:**261-73, nov. 1968.

9 — PRECANCERS, cancers and lymphomas. In: KOPF, A.W. & ANDRADE, R. — **The Year Book of Dermatology** (1966-1967 Year Book Series). Chicago, Year Book Medical Publishers, 1967. cap.10, p.214-46.

10 — PRECANCERS, cancers and lymphomas. In: KOPF, A.W. & ANDRADE, R. — **The Year Book of Dermatology** (1969 Year Book Series). Chicago, Year Book Medical Publishers, 1969. cap.10, p.209-37.

11 — ROOK, A.; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.G. — **Textbook of dermatology.** Oxford, Blackwell, 1968. p.1658-777.

Mostardeiro, 12, ap. 11 — Pôrto Alegre, RS, Brasil