

Índice

Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Materiais e Métodos	8
Epidemiologia	9
Apresentação Clínica	11
Histologia e Imuno-histoquímica	16
Aspectos Histológicos	16
Caracterização Imuno-histoquímica	17
Etiopatogenia	19
Etiologia Não Infecciosa	19
Etiologia Infecciosa	22
Tratamento	34
Conclusão	38
Referências Bibliográficas	40

Resumo

A Pitiríase Rósea é uma doença cutânea frequente, cuja etiologia continua por esclarecer, apesar dos diversos agentes etiopatogénicos já considerados. Ao longo dos anos, fungos, bactérias e vírus foram sugeridos, sendo também apontada a possibilidade do envolvimento de processos autoimunes e de susceptibilidade genética, assim como de estados de imunodepressão, atopia e idiossincrasias farmacológicas.

Algumas características sugerem tratar-se de um processo infeccioso, que correntes mais recentes atribuem a um agente viral, nomeadamente a aglomeração temporal independente de variações sazonais, a evolução clínica distinta e programada com ocasionais sintomas prodrómicos, a associação a infecção respiratória prévia, e a baixa taxa de recorrência, sugestiva de aquisição de imunidade. Diversos agentes infecciosos foram propostos mas, recentemente, os Vírus Herpes Humano 6 e 7 foram extensamente investigados, reunindo-se alguns dados mais consistentes no que diz respeito ao seu possível envolvimento etiológico. No entanto, muitos estudos falharam na tentativa de demonstrar a relação causal entre a infecção por estes vírus e a Pitiríase Rósea, razão pela qual a hipótese permanece controversa. Assim, este trabalho propõe apresentar uma síntese que considere os conhecimentos mais recentes no âmbito da Pitiríase Rósea de Gibert, com particular ênfase dirigida à etiopatogenia. Para a execução desta revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica baseada, maioritariamente, nas fontes médicas *Pubmed/Medline*, desde 2000 até à actualidade, considerando ainda outra literatura relevante.

Palavras-chave:

Pitiríase Rósea de Gibert; Etiopatogenia; Etiologia; Agentes causais; Causa infecciosa; Vírus; Bactéria; Fungo

Abstract

Pityriasis Rosea is a frequent skin disease, which etiology remains unclear, despite the several etiopathogenic agents considered. Over the years, fungi, bacteria and viruses were suggested, as well the possibility of an autoimmune process and genetic susceptibility, or states of immunodepression, atopy and pharmacological idiosyncrasies.

Some characteristics suggest that Pityriasis Rosea is an infectious process, that latest ideas attribute to a viral agent, particularly the presence of temporal agglomeration independent of seasonal variations, the distinctly programmed clinical course with occasional prodromal symptoms, the association with respiratory tract infections, and the lack of recurrence, suggesting acquired immunity. Several infectious agents have been proposed but, recently, Human herpes viruses 6 and 7 have been extensively investigated, gathering more consistent data concerning to their possible etiologic involvement. However, many studies have failed to demonstrate the causal relationship between the infection by these viruses and Pityriasis Rosea, reason why this hypothesis remains controversial.

Thus, this review proposes to provide a synthesis that considers the latest knowledge regarding Pityriasis Rosea, emphasizing etiopathogeny. A bibliographical research based, mostly, in medical sources *Pubmed/Medline*, since 2000 to nowadays, was conducted for the elaboration of this review, considering eventual relevant literature.

Key-words:

Pityriasis Rosea Gibert; Etiopathogeny; Etiology; Causative agents; Infectious cause; Virus; Bacterium; Fungus

Introdução

A Pitiríase Rósea (PR) foi descrita pela primeira vez por Camille Melchior Gibert em 1860. O termo “pitiríase” deriva do grego, significando “escamas finas” que, nesta patologia, se associam a uma tonalidade rosada (Gibert, 1860). É uma doença cutânea frequente que pode afectar um vasto grupo etário, ainda que incidindo, preferencialmente, em adolescentes e jovens adultos.

A sua etiologia permanece controversa, apontando-se hipóteses cujas causas abrangem a infecção vírica e bacteriana ou a possibilidade de reacção adversa a fármacos, entre outros factores ocasionalmente sugeridos (Broccolo et al., 2005) (Chuh et al., 2005) (González et al., 2005).

Caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento agudo de pápulas eritemato-escamosas, por vezes pruriginosas, que atingem sobretudo o tronco e a área proximal dos membros, num indivíduo, de resto, saudável (Chuh et al., 2005). Apesar de as localizações supracitadas serem as de referência, estão descritas, contudo, algumas variantes com localizações atípicas (Chuh et al., 2008). Tem evolução autolimitada, com resolução espontânea, em grande parte dos casos, um a três meses após a manifestação inaugural (Browning, 2009).

Às manifestações clínicas da doença associam-se achados histológicos que, no conjunto, podem formar imagens características. Estão frequentemente presentes um infiltrado linfocitário perivascular (com marcadores positivos para células T), hiperplasia da epiderme, espongiose e paraqueratose (Neoh et al., 2010). Por outro lado, os restantes exames laboratoriais são inespecíficos, tendo sido demonstrada elevação da velocidade de sedimentação (VS), leucocitose, linfocitose e neutrofilia numa fase inicial da patologia (Miranda et al., 2008).

Apesar da frequente resolução espontânea, em determinadas situações, são utilizados agentes farmacológicos para minorar o eventual prurido ou apenas para procurar diminuir o tempo de evolução da doença. Está descrita a utilização de corticoides tópicos, corticoides sistêmicos em situações mais graves, antivíricos, certos macrólidos, e até radiação ultravioleta (UV). Os benefícios de uns e outros são ainda alvo de discussão, assim como os mecanismos de actuação, dado o desconhecimento da patogenia em causa (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

Por ser autolimitada e não ter sequelas, o prognóstico da PR é bom, sendo apenas referida diminuição na qualidade de vida de alguns doentes em casos de prurido intenso ou por questões estéticas, quando o exantema é extenso (Chuh & Chan, 2005) (Miranda et al., 2008).

Dada a sua prevalência, a faixa etária afectada, os problemas de diagnóstico diferencial que, não raramente, coloca e a controvérsia etiológica, o presente trabalho visa a realização de uma síntese que considere os conhecimentos mais recentes no âmbito da Pitiríase Rósea de Gibert, com particular ênfase dirigida à etiopatogenia.

Materiais e Métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica baseada, maioritariamente, nas fontes médicas *Pubmed/Medline*, desde 2000 até à actualidade, considerando ainda outra literatura relevante.

A pesquisa foi efectuada utilizando as palavras-chave: “pityriasis rosea Gibert”, “etiopathogeny”, “etiology”, “causative agents”, “infectious cause”, “virus”, “bacterium”, “fungus”.

Epidemiologia

Os valores indicados para a prevalência da PR apresentam alguma variabilidade em função dos diferentes estudos epidemiológicos efectuados e da população e geografia consideradas. Abrangendo um período de 17 anos, Souza Sittart observou uma incidência de 0,39 por cada 100 doentes do foro dermatológico numa população de S. Paulo (Souza Sittart et al., 1984), enquanto que Olumide, na população de Lagos, cobrindo um período de observação de 5 anos, registou, para a mesma taxa, uma incidência de 4,8 (Olumide Y, 1987). Chuh reuniu os elementos estatísticos de todos os pacientes publicados em 9 estudos diferentes e encontrou uma incidência global de 0,68 casos por cada 100 doentes dermatológicos (Chuh et al., 2005). É de admitir, ainda assim, que os valores em causa estejam, de algum modo, subestimados, devido não só ao facto de muitos doentes serem observados em serviços não dermatológicos, como também à existência de frequentes formas atípicas (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

É uma doença universal que afecta, essencialmente, jovens entre os 10 e os 35 anos, tendo sido já descrita a sua ocorrência em pacientes desde os 3 meses aos 83 anos (Chuh et al., 2005) (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008) (Browning, 2009) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

A PR parece ter uma maior prevalência no sexo feminino, ainda que não muito acentuada (Kempf & Burg, 2000) (Chuh et al., 2005) (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008). Este predomínio feminino é consensual entre a maioria dos autores. Chuh afirma uma razão feminino:masculino de 1,43:1; razão que Drago, Broccolo & Rebora, posteriormente, cifram em 1,5:1 (Chuh et al., 2005) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009). González considera que, apesar de ocorrer um ligeiro predomínio feminino, os dois sexos são afectados equitativamente (González et al., 2005). Browning, porém, rejeita essa maior preponderância

feminina e, inclusivamente, cita Bjornberg & Hellgren, que não encontraram qualquer variação estatística entre sexos (Bjornberg & Hellgren, 1962) (Browning, 2009).

A PR não apresenta predilecção racial (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008) (Browning, 2009). Não obstante, no seu texto inaugural, Gibert escrevia que esta se revelaria quase somente em “indivíduos cuja pele é branca, fina e delicada” (Gibert, 1860).

As variações sazonais da doença são outro foco de controvérsia. Gibert observou a sua maior frequência na estação quente do ano (Gibert, 1860). Contudo, a contrariar estes dados iniciais, alguns investigadores descreveram, recentemente, uma maior prevalência nos meses frios, enquanto outros estudos não detectaram variações sazonais. Apesar de não se perceber, objectivamente, em que momentos surge com maior frequência a PR, tem-se vindo a observar tendência para a ocorrência de *clusters*. Essa aglomeração temporal, independente de variações sazonais, sugere uma eventual etiologia infecciosa (Chuh et al., 2003) (Chuh, Zawar & Lee, 2005) (Chuh et al., 2005) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

Infecções, gravidez, fármacos e stress foram igualmente descritos como factores precipitantes (Ersoy-Evans, 2009).

Apresentação Clínica

Quando, pela primeira vez, em 1860, Gibert enumera, entre as diversas variantes de pitiríase, a PR, escreveu que esta se caracterizava por “ *petites taches furfuracées très-légèrement colorées, irrégulières, d’une étendue qui ne dépasse guère celle de l’ongle, nombreuses et rapprochées, quoique séparées toujours par quelque intervalle de peau saine, prurigineuses, qui se répandent sur les parties supérieures du corps, de préférence sur le cou, le haut de la poitrine, le haut des bras, mais peuvent successivement se propager de haut en bas, jusque sur les cuisses, en sorte que la durée totale de l’éruption, qui s’efface peu à peu dans les parties qu’elle avait occupées en premier lieu, à mesure qu’elle descend plus bas, se prolonge assez ordinairement pendant six semaines ou deux mois*” (Gibert, 1860).

Classicamente, a PR inicia-se com uma lesão primária, conhecida por “placa mãe” ou “placa precursora” (Fig. 1), localizada usualmente no tronco, única, ovalada, com coloração rosada, sobretudo nas margens, mais clara no centro. Tipicamente, na sua periferia, é visível uma escamação fina com disposição lembrando um colar. Esta placa tem um crescimento centrífugo ao longo de alguns dias, atingindo dimensões variáveis, desde os 2 até aos 10 centímetros (cm) de diâmetro. Após permanecer, em média, uma a duas semanas isolada, segue-se o aparecimento súbito de múltiplas lesões secundárias (Fig. 2), com características semelhantes mas de menores dimensões (entre 0,5 e 1,5 cm), coexistindo, deste modo, a lesão primária e as lesões secundárias. Estas lesões situam-se mais comumente no tronco (tórax, abdómen, costas) e na extremidade proximal dos membros, tendo a particularidade de se distribuírem paralela e simetricamente ao longo das linhas de clivagem da pele, linhas de Langer, por um mecanismo desconhecido. Originam um aspecto típico referido como sendo em “árvore de Natal”. As lesões secundárias regridem, lentamente, durante as duas a quatro

semanas que se seguem ao seu aparecimento (Kempf & Burg, 2000) (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

Assim, estima-se que, em média, a PR resolva em um a três meses, tempo estimado desde o aparecimento da “placa mãe” até ao desaparecimento das lesões secundárias. Foram, contudo, descritas durações mais curtas e mais longas, num intervalo desde as duas semanas até aos cinco meses, ocorrendo casos raros em que o curso da doença se prolongou por anos (Miranda et al., 2008) (Browning, 2009) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

Apesar de a maioria dos casos coincidir com o quadro clínico clássico, nem sempre isso acontece. Uma grande variabilidade na expressão clínica determina a existência de numerosas formas atípicas da doença. Quanto ao desenvolvimento das lesões cutâneas, nem sempre a “placa mãe” está presente, não sendo a sua ausência factor de exclusão do diagnóstico (Chuh, Zavar, & Lee, 2005) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009). Por outro lado, pode ser a única manifestação, sem surgir a erupção secundária (González et al., 2005).

A atipia da PR pode dever-se, ainda, à morfologia, tamanho, número, localização e distribuição das lesões, severidade dos sintomas e tempo de evolução (Chuh, Zavar, & Lee, 2005) (Chuh et al., 2005). Relativamente à morfologia, observaram-se erupções vesiculares, purpúricas, urticariformes e liquenóides, para além da forma clássica. Quanto ao tamanho, estão descritas variantes com lesões significativamente superiores ao normal (PR gigante de Darier, pitiríase circinada e marginada de Vidal). No extremo oposto, são possíveis formas de PR com pápulas milimétricas. No que diz respeito ao número de lesões, por vezes a elementos de maiores dimensões associa-se uma diminuição na sua quantidade. (Chuh et al., 2005) (Miranda et al., 2008) (Zavar, 2010a) No referente à localização e distribuição das lesões, apesar de o mais comum ser a sua dispersão pelo tronco e metade proximal das extremidades, com distribuição paralela e bilateral ao longo das linhas de clivagem da pele, apresentando um padrão que mimetiza a forma de uma árvore de Natal, não é raro encontrar manifestações da

doença na face, axilas e região inguinal (PR inversa) (Chuh, Zawar, & Lee, 2005) assim como nas regiões palmo-plantares (Bukhari, 2005) (Deng, Li, & Chen, 2007). Refira-se, ainda, a variante cujas manifestações se situam maioritariamente nos pulsos e pés, associada a sintomas mais graves (prurido intenso, dor e ardor) e exacerbada pelo suor (PR irritata) (Chuh, Zawar, & Lee, 2005) (González et al., 2005). Também foram descritas variantes localizadas (Ahmed & Charles-Holmes, 2000) e unilaterais (Zawar, 2010b) (Osawa et al, 2010). Para além do padrão “em V”, semelhante a uma árvore de Natal, estão também descritos padrões circunferenciais (observado, sobretudo, rodeando o ombro) e transversais (localizado, mais frequentemente, na zona inferior do abdómen ou do dorso) (Chuh, 2002). Relativamente à severidade dos sintomas, estes podem resumir-se apenas à presença das lesões cutâneas ou ir até a um prurido severo e, em situações extremas associar dor e até sensação de queimadura (Chuh, Zawar, & Lee, 2005). Alguns doentes referem, ainda, a existência de sintomas prodrómicos, tais como mal-estar, cefaleias, febre, anorexia, náuseas ou artralgias (Nelson & Stone, 2000) (González et al., 2005) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009). Como já mencionado, o tempo de evolução da doença também pode variar, apresentando um curso mais curto ou mais longo. Este último verifica-se mais comumente quando as lesões cutâneas adquirem grandes proporções e assumem um aspecto circinado, como na Pitiríase de Vidal (Kempf & Burg, 2000) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009). (Miranda et al., 2008).

Tanto as variantes da doença como o próprio quadro clínico clássico levantam, muitas vezes, problemas de diagnóstico diferencial. As patologias que mais comumente se confundem com a PR são o eczema numular, a tinea corporis, a sífilis secundária e a psoríase guttata. Deste modo, e porque o diagnóstico da PR é maioritariamente clínico, é importante ter presente as características desta patologia e as suas particularidades, sendo ocasionalmente

útil a realização de biopsia cutânea ou de teste serológico para sífilis (Nelson & Stone, 2000)
(González et al., 2005).



Fig. 1 – Apresentação clínica da Pitiríase Rósea.

Fonte: Serviço de Dermatologia, CHUC.



Fig. 2 – Apresentação clínica da Pitiríase Rósea.

Fonte: Serviço de Dermatologia, CHUC.

Histologia e Imuno-histoquímica

Aspectos Histológicos

Enquadrável no conjunto de reacções epidérmicas espongiiformes, a histologia, sobretudo quando suportada por uma sólida correlação clínico-patológica, pode fornecer elementos suficientemente característicos para o diagnóstico da afecção.

As alterações mais características encontram-se a nível da epiderme, nomeadamente espongirose e formação de pequenas vesículas espongiiformes que se podem acompanhar de exocitose de linfócitos. Há paraqueratose e, por vezes, aglomerados paraqueratósicos mais densos. Estes achados estão correlacionados com a descamação pitiriasiforme (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010). Ocasionalmente, estão presentes células disqueratósicas e, mais raramente, queratinócitos multinucleados (Kempf & Burg, 2000) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

Na derme alta, há um infiltrado linfocitário e histiocitário superficial perivascular, onde podem ser visíveis alguns eosinófilos, que se acompanha, de modo variável, por edema papilar intersticial, extravasamento de glóbulos vermelhos e deiscência de pigmento melânico (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009) (Neoh et al., 2010).

As lesões primárias e secundárias têm características semelhantes do ponto de vista histológico, podendo, eventualmente, verificar-se uma “placa-mãe” ligeiramente mais hiperplásica e com menos espongirose (González et al., 2005) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009) (Neoh et al., 2010).

Caracterização Imuno-histoquímica

Vários estudos têm procurado caracterizar o perfil imuno-histoquímico das células que compõem o infiltrado das lesões cutâneas, uma vez que, em conjugação com as restantes alterações histopatológicas, poderá ajudar a esclarecer os mecanismos patogénicos envolvidos na doença (Neoh et al., 2010).

A positividade para marcadores linfocitários, em particular CD4 e CD8, e para marcadores de células de Langerhans, sobretudo CD1a, têm merecido especial atenção (Sugiura, Miyauchi & Uehara, 1988) (Neoh et al., 2010) (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010).

Segundo Dayrit, Broyer & Boer-Auer, a maioria dos linfócitos da epiderme marcaram positivamente para CD8; resultados que confrontam com o de Aiba & Tagami, que não encontraram nenhum padrão predominante entre as células CD4 e CD8 intraepidérmicas (Aiba & Tagami, 1985) (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010).

Relativamente aos linfócitos do infiltrado dérmico, Sugiura, Miyauchi & Uehara e Neoh et al. encontraram um predomínio de células T CD4+ em relação às CD8+ numa razão de 2,9 (Sugiura, Miyauchi & Uehara, 1988) (Neoh et al., 2010). Contudo, Dayrit, Broyer & Boer-Auer não reproduziram os mesmos resultados ao observarem um infiltrado misto de células T CD4+ e CD8+, sem nenhum padrão predominante (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010).

A presença de células T no infiltrado dérmico das lesões cutâneas sugere uma imunidade mediada predominantemente por células T no desenvolvimento da PR (Neoh et al., 2010) (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010). Estas células expressam positividade para o CD25, a subunidade alfa do receptor da interleucina-2 (IL-2), em resposta à activação de célula T e à rápida síntese de IL-2, formando uma população de linfócitos T capazes de mediar funções *helper*, supressora ou citotóxica. A expressão do receptor da IL-2 é detectada

em várias condições, incluindo doenças inflamatórias e autoimunes, caracterizadas por uma estreita interacção entre células T e células apresentadoras de antigénio (Neoh et al., 2010).

No que diz respeito às células de Langerhans, foi observado também um aumento da sua marcação nas lesões de PR. Sugiura, Miyauchi & Uehara e Dayrit, Broyer & Boer-Auer observaram um número significativo de células CD1a+ na epiderme e na derme das zonas afectadas. Sugiura, Miyauchi & Uehara assinalam ainda que apesar de o número de células CD1a+ aumentar significativamente nas lesões bem desenvolvidas, diminui consideravelmente nas lesões tardias (Sugiura, Miyauchi & Uehara, 1988) (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010).

Na epiderme, a marcação CD1a ocorre sobretudo de forma multifocal, em áreas de espongirose e nos aglomerados de paraqueratose. Uma vez que os agregados de células inflamatórias com focos de espongirose e a paraqueratose são achados muito sugestivos de PR, a positividade de CD1a nestas localizações aponta para o seu envolvimento na etiopatogenia da PR (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010).

Assim, a espongirose epidérmica seria mediada por linfócitos CD8+ e células de Langerhans CD1a+, enquanto que os linfócitos CD4+ permanecem, em quantidade elevada, no infiltrado dérmico (Dayrit, Broyer & Boer-Auer, 2010). A presença de células de Langerhans, através da sua função apresentadora de antigénios e da sua interacção com os linfócitos T, aponta igualmente como favorável o papel etiológico de uma reacção imune mediada por células T. Na derme, Neoh demonstrou igualmente a existência de uma população de células dendríticas CD1a+, consideradas células de Langerhans no seu trajecto para os nódulos linfáticos. De forma interessante, o autor constatou ainda a ausência de células NK e linfócitos B nas lesões de PR, achado com repercussões na discussão etiológica da doença (Neoh et al., 2010).

Etiopatogenia

A PR é uma doença cuja causa e mecanismos patogénicos permanecem desconhecidos.

Genericamente, três modelos etiopatogénicos podem ser delineados: a) doença inflamatória da pele que se manifesta como reacção a agentes não infecciosos; b) doença cutânea inflamatória infecciosa; c) doença cutânea inflamatória multifactorial, na qual intervêm agentes não infecciosos e infecciosos (Kempf & Burg, 2000).

Etiologia Não Infecciosa

1. Autoimunidade e Susceptibilidade Genética

Em 1970, Burch & Rowell propuseram, pela primeira vez, que um processo autoimune estivesse na base da PR. Partindo da análise estatística de diferentes séries e sua flutuação ao longo dos meses, justificaram-no com a ocorrência de mutações genéticas promovidas por diversos estímulos antigénicos que, em indivíduos predispostos, desencadeariam a doença (Burch & Rowell, 1970). Numa outra abordagem, Chuh verificou que 5 em 18 dos seus pacientes (27,8%) com PR, sem história pessoal ou familiar de doenças autoimunes, tinham positividade para anticorpos antinucleares; uma percentagem maior do que o esperado para a população normal (Chuh, 2003a).

Observou-se que estes doentes apresentam com maior frequência anticorpos linfocitotóxicos T e anticorpos antinucleares (os mesmos que caracterizam o Lupus Eritematoso Sistémico), mesmo quando não têm nenhuma doença autoimune. Uma possível explicação para a associação da PR a marcadores autoimunes seria a partilha, entre estes doentes, do mesmo genótipo HLA-DR. Numa perspectiva multifactorial, representa a possibilidade de estes indivíduos serem geneticamente predispostos para o desenvolvimento

de PR, num contexto, por exemplo, de infecção ou reactivação viral (Chuh, Chan, & Zawar, 2004) (González et al., 2005).

2. Estados de Imunodepressão

Segundo Drago, Broccolo, & Rebora, a PR é mais frequente na grávida do que na população em geral. É provável que se deva ao estado de relativa imunodepressão que lhe é comum, necessário para que não haja rejeição do feto, como corpo estranho (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009). Contudo, a gravidez poderá apenas funcionar como factor precipitante num contexto infeccioso (Miranda et al., 2008).

Um sistema imunitário debilitado, como em caso de transplante ou de neoplasia, está com maior frequência associado a este exantema. Pode ser apenas coincidência ou consequência das alterações imunológicas decorrentes. A título de exemplo, numa perspectiva multifactorial, estas alterações seriam responsáveis pela reactivação de um vírus. Não obstante, é relevante ressaltar que no caso de certas neoplasias (gástrica, broncogénica, linfomas) a erupção é *PR-like*, não só do ponto de vista histológico, mas por vezes também atípica clinicamente (Kempf & Burg, 2000) (Miranda et al., 2008) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

A PR tende a ocorrer preferencialmente em pessoas com maiores níveis de *stress* e ansiedade. Encaixado inicialmente numa teoria psicogénica, o *stress* foi mais tarde associado à PR através da aceitação dos seus efeitos depressores no sistema imunitário, que tornam estes indivíduos mais susceptíveis (González et al., 2005).

3. Resposta Isomórfica

O fenómeno isomórfico de Koebner está descrito na PR após picadas de insectos, após injecções ou no local de cicatrizes, em indivíduos, à partida, geneticamente predispostos. O

traumatismo activa múltiplas vias inflamatórias que desencadeiam o exantema típico da doença, por mecanismos não completamente esclarecidos (Kempf & Burg, 2000) (Miranda et al., 2008).

4. Atopia

Em 1962, Bjornberg & Hellgren registaram uma maior incidência de eczema atópico e asma em familiares de indivíduos com PR. Valorizaram a associação entre estas patologias, e colocaram a hipótese de que as últimas funcionassem como factores precipitantes da PR, associados a uma causa infecciosa (Bjornberg & Hellgren, 1962) (Miranda et al., 2008).

Porém, posteriormente, Chuang analisou a prevalência de atopia e asma em doentes com PR e aferiu que 14% tinha uma manifestação de atopia de qualquer tipo, contra 12% dos controlos, e que 7% tinha asma, contra 4% dos controlos. Concluiu, a partir destes dados, que a PR não está associada a atopia (Chuang et al., 1983) (Chuh, Chan, & Zawar, 2004).

5. Medicamentos

Muitos fármacos têm sido associados a erupções *PR-like*. Não são consideradas como manifestações de PR, não tanto pela sua apresentação clínica atípica, mas sobretudo pelas suas diferentes características histológicas. É uma longa lista que inclui barbitúricos, captopril e lisinopril, isotretinóides, metronidazol, terbinafina, clonidina, hidroxicloroquina, omeprazol, imatinib, entre outros. O exantema foi descrito também após certas vacinas, como a do BCG, a da hepatite B, e a da difteria (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009) (Chuh et al., 2005) (González et al., 2005).

Etiologia Infeciosa

Fungos

Os primeiros agentes a ser considerados como provável causa da PR foram os fungos, em 1882, por Vidal. A morfologia das lesões constituiu o principal argumento, e o *Malassezia furfur* foi mesmo considerado uma etiologia crível (Vidal, 1882). No entanto, estudos conduzidos posteriormente não confirmaram essa hipótese (Kempf & Burg, 2000) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

Bactérias

Em 1927, Pèrin propôs a existência de uma relação entre bactérias e a PR, quando aventou os *Streptococos* como agentes causais, relacionando a doença com o Impetigo (Pèrin, 1927). No mesmo ano, Wile conduziu um estudo experimental em que utilizou fragmentos cutâneos de lesões primárias e secundárias de PR, que submeteu a um meio de cultura para bactérias, com resultado negativo (Wile, 1927). Também Sharma sugeriu a hipótese estreptocócica, ao reconhecer a eficácia da eritromicina na doença (Sharma et al., 2000).

Grayston considerou o *Mycoplasma pneumoniae* uma etiologia possível em 1965 (Grayston et al., 1965). Em 2000, dada a sensibilidade do *Mycoplasma* à eritromicina, Sharma não tinha ainda descartado essa possibilidade (Sharma et al., 2000). Outros estudos negaram o envolvimento deste microorganismo na PR. Em 1981, Hudson, Adelman, & Lewis efectuaram a pesquisa de anticorpos para vários vírus respiratórios em doentes com PR, incluindo o *Mycoplasma* no seu estudo; porém, em nenhum doente se detectou aumento dos títulos, mediados pelo teste de fixação do complemento (Hudson, Adelman, & Lewis, 1981). Também Bonafé, no ano seguinte, não encontrou qualquer evidência de infecção na sua série de doentes (Bonafé et al., 1982). Em 1985, Ishibahi Ueda, & Fujita levaram a cabo um estudo

com 30 doentes, dos quais apenas 1 tinha aumento significativo de anticorpos contra *Mycoplasma pneumoniae* (Ishibahi, Ueda, & Fujita, 1985); e, num estudo conduzido em 2002 por Chuh & Chan, nenhum de 13 doentes demonstrou evidência de infecção, nem em fase aguda nem em convalescença, pelo *Mycoplasma*, de onde se concluiu ser improvável o seu papel etiopatogénico na PR (Chuh & Chan, 2002).

Depois do *Mycoplasma*, a *Legionella* foi igualmente alvo de atenção como possível agente. Primeiro em 1995, por Gjenero-Margan, Vidovic, & Drazenovic, que propuseram a associação da PR à *Legionella micdadei*, num estudo em que apenas 1 dos 36 doentes revelou um aumento significativo de anticorpos para o microorganismo (Gjenero-Margan, Vidovic, & Drazenovic, 1995). Mais tarde, em 2002, Chuh & Chan pesquisaram, em 13 doentes, anticorpos não só para a *L. micdadei* mas também para *L. longbeachae* e *L. pneumophila*, de onde concluíram a inexistência de evidência de infecção por bactérias do género *Legionella* (Chuh & Chan, 2002).

No mesmo estudo, estes autores excluíram ainda a possibilidade de uma infecção por *Chlamydia*, tendo testado a *C. pneumoniae* e *C. trachomatis*. À semelhança dos outros agentes pesquisados, em nenhum dos 13 doentes estudados foi encontrado vestígio de infecção (Chuh & Chan, 2002).

Um dos maiores argumentos a favor da hipótese bacteriana é a eficácia terapêutica de determinados antibióticos, nomeadamente macrólidos (e dentro destes, a eritromicina), reclamada por alguns autores. Contudo, a susceptibilidade dos microorganismos à sua acção antibacteriana não é o único mecanismo possível. A acção anti-inflamatória e imunomoduladora destes antibióticos pode justificar igualmente o seu efeito e dar lugar à investigação de outras linhas etiológicas (Sharma et al., 2000) (Chuh, Chan, & Zawar, 2004) (Chuh et al., 2009). Por outro lado, outros estudos não têm conseguido demonstrar o mesmo

benefício terapêutico associado ao uso de macrólidos, argumentando, mesmo, a sua ineficácia (Amer & Fischer, 2006) (Rasi, Tajziehchi, & Savabi-Nasab, 2008).

Vírus

Picornavírus

O primeiro autor a sugerir uma etiologia viral foi Raskin, em 1968. Num estudo *in vitro* observou, através de microscopia electrónica, que a inoculação de escamas e fragmentos de biopsias cutâneas, tanto da “placa mãe” como de lesões secundárias, em células renais de macacos-verdes africanos desencadeava a formação de partículas intranucleares e intracitoplasmáticas nos queratinócitos da epiderme análogas a picornavírus. No entanto, não encontrou nestes doentes anticorpos séricos neutralizadores (Raskin, 1968). Anos mais tarde, também com recurso à microscopia electrónica, Metz detectou partículas picornavírus-like nos queratinócitos e nas células linfoides de doentes com PR e, em 1987, Neubert & Ring encontraram anticorpos contra picornavírus em 73% dos doentes, em contraste com os 6% dos controlos (Metz, 1977) (Neubert & Ring, 1987).

Recentemente, Aractingi, recorrendo à *reverse transcriptase – polimerase chain reaction* (RT-PCR) e à hibridização *in situ*, não encontrou genoma de picornavírus em biopsias de pele normal e lesional de doentes com PR. Concluiu que os picornavírus não são responsáveis pela PR (Aractingi et al., 1996).

Togavírus e Arenovírus

Num estudo com recurso à microscopia electrónica, Aoshima, Komura, & Ofuji revelaram a presença de partículas com um core electrão-denso nos espaços intercelulares e no citoplasma de células de Langerhans na epiderme das “placas mãe”. Os autores

consideraram-nas representativas de alguns vírus de RNA pertencentes ao grupo togavírus ou arenavírus (Aoshima, Komura, & Ofuji, 1981).

Adenovírus, Vírus Influenza A-B, Vírus Parainfluenza 1-2-3, Vírus Sincicial Respiratório

Em 1981, Hudson, Adelman, & Lewis verificaram que 55% dos seus doentes com PR tinham antecedentes de infecção respiratória alta, o que os levou a procurar anticorpos séricos contra influenza A e B, e parainfluenza 1, 2 e 3. Não encontraram aumento significativo quer na fase aguda quer durante a convalescença. Concluíram que estas infecções víricas não estavam relacionadas com a PR (Hudson, Adelman, & Lewis, 1981). Bonafé, que também investigou uma possível implicação do adenovírus, dos vírus influenza A e B, dos parainfluenza 1, 2 e 3 e do vírus sincicial respiratório, não encontrou vírus ou partículas vírus-*like* nas suas observações da ultraestrutura celular, através de imunofluorescência indirecta. Concluiu que nenhum desses agentes infecciosos podia ser incriminado (Bonafé et al., 1982). Recentemente, Kesli, Kurtipek, & Kutlugun conduziram um estudo com 30 doentes, em que investigaram o DNA do adenovírus e o RNA dos vírus influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório. Em nenhum dos doentes ou dos controlos encontraram evidência do seu genoma (Kesli, Kurtipek, & Kutlugun, 2011).

Parvovírus B19

Num estudo em que se pesquisou a IgG contra parvovírus B19 em 13 doentes com PR, esta foi detectada em 5 (38%) (Marcus-Farber, 1997). Contudo, uma análise crítica destes resultados coloca-os próximo do que é esperado na população em geral e aponta o facto de não ter sido pesquisado o DNA do vírus e de não se ter feito a comparação entre a fase aguda e de convalescença (Chuh, Chan, & Zawar, 2004). Chuh investigou a IgM e IgG contra o

parvovírus B19, assim como o seu DNA, comparando também as fases aguda e de convalescença em 13 doentes com PR e respectivos controlos. Não encontrou qualquer evidência de infecção por parvovírus B19 em nenhum dos doentes ou dos controlos. Concluiu que é improvável que o parvovírus B19 seja a causa da PR (Chuh, 2003b).

Enterovirus

A possível participação do enterovírus na etiopatogenia da PR foi investigada por Chia. Através de estudos de imuno-histoquímica, sugeriu que um tipo não usual de enterovírus pode ser causa da PR (Chia et al., 2005). Contudo, este ensaio foi realizado tendo por base a participação de apenas um doente com PR.

Vírus Herpes Simples (HSV) 1 e 2

Bozdag examinou biopsias cutâneas de 10 doentes com PR e amostras sanguíneas de 2, com recurso a PCR. O autor pesquisou o DNA dos HSV 1 e 2. Não encontrou qualquer evidência da presença destes vírus nas amostras (Bozdag et al., 2005).

Vírus Herpes Humano 4 - Virus de Epstein-Barr (EBV)

Apesar de concluir que nenhum dos diversos agentes virais pesquisados, nomeadamente influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovirus, vírus sincicial respiratório, vírus herpes humano, vírus varicela zoster, citomegalovirus e virus Epstein-Barr, podia ser implicado na etiopatogenia da PR, Bonafé destacou, no seu estudo imunológico e ultraestrutural de 1982, o facto de uma grande parte dos doentes com PR (42%) ter anticorpos contra EBV, quando comparado com apenas 15% dos controlos (Bonafé et al., 1982). Adicionalmente, constatou-se que, tal como na mononucleose infecciosa (doença pela qual o

EBV é responsável), a terapêutica intempestiva com ampicilina pode agravar a distribuição das lesões secundárias de PR (Turchin, Adams & Enta, 2004).

Ainda assim, Drago não encontrou DNA de EBV no plasma ou nas células mononucleares periféricas de nenhum dos 12 doentes com PR que participaram no seu estudo (Drago et al., 1997) e Chuh afirmou que é extremamente improvável que o EBV cause a PR, após pesquisa antigénios da cápsula e núcleo do EBV, assim como DNA viral em 12 doentes com PR e 12 controlos, nos quais não encontrou evidência de infecção primária por EBV ou da sua reactivação endógena (Chuh, 2003b).

Vírus Herpes Humano 5 - Citomegalovirus (CMV)

No já citado estudo de Bonafé não foi encontrada qualquer evidência de infecção por CMV (Bonafé et al., 1982). Drago declarou que o DNA do CMV era indetectável por PCR no plasma e nas células mononucleares periféricas de 12 doentes com PR (Drago et al., 1997). Também Chuh, através de PCR e análise serológica, não encontrou prova de infecção activa por CMV nos 12 doentes com PR. A associação do CMV à PR é, assim, extremamente improvável (Chuh, 2003b).

Herpes Vírus Humano (HHV) 6 e 7

Ao contrário de outras viroses, alguns dados mais consistentes têm-se acumulado no que diz respeito ao possível envolvimento etiológico dos HHV-6 e 7, ainda que muitos trabalhos tenham falhado na tentativa de demonstrar a relação causal entre a infecção por estes vírus e a PR.

O HHV-7 foi pela primeira vez implicado na etiologia da PR em 1997, num estudo com recurso a microscopia electrónica e PCR, conduzido por Drago. Este detectou DNA de

HHV-7 no plasma, nas células mononucleares periféricas e em fragmentos de biopsia de 12 doentes com PR. Nenhum dos 11 controlos era positivo (Drago et al., 1997).

Também Watanabe et al. observou DNA de HHV-7 em 16 de 36 doentes com PR (44%) e em nenhum dos 31 controlos (Watanabe et al., 1999).

Mais tarde, através de microscopia electrónica, Drago conduziu novo estudo onde encontrou partículas víricas de HHV em vários estádios de morfogénese em 15 de 21 doentes (71%) com PR (Drago et al., 2002).

Em 2002, Watanabe estudou a presença de DNA de HHV-6 e 7, através de PCR, em 14 doentes. Encontrou DNA de HHV-6 em 86% das amostras de pele lesionada, 79% das amostras de pele sã, 80% das amostras de saliva, 83% das células mononucleares periféricas e em 88% das amostras séricas. Por sua vez, o DNA de HHV-7 estava presente em 93% das amostras de pele lesionada, 86% das amostras de pele sã, 100% das amostras de saliva, 83% das células mononucleares periféricas e em 100% das amostras séricas. O autor pesquisou também a expressão de RNA mensageiro viral em células mononucleares infiltrativas, através de hibridização *in situ*. Encontrou RNA mensageiro de HHV-6 em 75% das amostras de áreas perivasculares de pele com lesões de PR, e de HHV-7 em 100%. No entanto, utilizando microscopia de transmissão de electrões, não foi possível demonstrar a presença de viriões de HHV-6 e 7 na pele lesada. Concluiu, deste modo, haver associação de infecção sistémica activa pelos HHV-6 e 7, ou mais propriamente da sua reactivação, à PR (Watanabe et al., 2002).

Para Vág, a PR é a consequência de uma infecção primária por HHV-7, após ter detectado IgM elevada em um terço de 33 doentes com PR e elevação de IgG noutra terço. Mais de metade dos doentes e 30% dos controlos tinham DNA viral nos seus linfócitos, contudo a PCR só o detectou em apenas uma da cinco biopsias cutâneas. As três tentativas de

cultura do vírus resultaram no seu crescimento rápido, verificado por microscopia electrónica, PCR e anticorpos monoclonais (Vág et al., 2003).

Posteriormente, o mesmo autor baseou-se na presença de anticorpos IgM e IgG e no estudo da sua avidéz para HHV-7 para determinar a relação causal entre os HHV-6 e 7 e a PR. Encontrou níveis altos de IgM e IgG contra HHV-7 em 4 de 34 doentes (11%), IgG com baixa avidéz contra HHV-7 em 12 de 34 doentes (35%), e altos níveis de IgG com alta avidéz contra HHV-7 em 3 de 34 doentes (8%). Com o pressuposto de que uma baixa avidéz corresponde a uma infecção recente, e alta avidéz a uma infecção passada ou recorrente, concluiu haver uma relação causal entre a infecção primária por HHV-7 e a PR (Vág et al., 2004).

Broccolo acrescentou, posteriormente, nova evidência da reactivação dos HHV-6 e 7 como possível causa da PR. Mediu a quantidade de DNA no plasma, nas células mononucleares periféricas e na pele de indivíduos com PR. Detectou DNA de HHV-6 e HHV-7 em 17% e 39% dos plasmas, respectivamente, e em nenhum dos controlos. A virémia por HHV-7 associou-se a níveis de células mononucleares periféricas superiores aos controlos e à presença de manifestações sistémicas. Os antígenos de HHV-6 foram encontrados em pele lesional de 17% dos doentes, e os de HHV-7 em 67% dos doentes (Broccolo et al., 2005).

Outros trabalhos têm porém contrariado estas observações ou, pelo menos, fornecido resultados contraditórios. Em 1999, Kempf detectou HHV-7 em apenas 1 de 13 biopsias cutâneas (8%) de doentes com PR, mas em 2 de 14 (14%) dos controlos (Kempf et al., 1999).

Yasukawa investigou a reactivação de HHV-6 na PR. Através de PCR, o autor encontrou genoma de HHV-6 em 6 de 14 doentes com PR (43%) e de HHV-7 em apenas um (7%), sendo negativo em todos os controlos. Os níveis de IgG séricos anti HHV-6 e 7 não

foram superiores aos dos controlos, não sendo sugestivos de replicação viral (Yasukawa et al., 1999).

Um ano mais tarde, Kosuge et al. detectou, por PCR, DNA de HHV-6 nas células mononucleares periféricas de 21% dos indivíduos com PR e em 39% dos controlos; e DNA de HHV-7 em 43% dos doentes e 56% dos controlos. Estes resultados revelaram respostas dos anticorpos contra HHV-6 e HHV-7 consistentes com infecção activa em pelo menos alguns dos pacientes com PR, podendo nos restantes estarem implicadas outras causas (Kosuge et al., 2000).

Em 2001, Wong, através de PCR, não detectou o DNA de nenhum dos vírus nas biopsias cutâneas, tanto dos 41 doentes estudados, como dos controlos (Wong et al., 2001).

No mesmo ano, Chuh, Chiu, & Peiris, recorrendo igualmente a PCR, também não encontraram DNA de HHV-6 e 7 no plasma de 15 doentes com PR, nem em nenhum dos 15 controlos, quer na fase aguda quer no período de convalescença. Nas células mononucleares periféricas, o DNA de HHV-6 foi detectado em 3 doentes em fase aguda (20%) e em 1 dos controlos (6%) e o DNA de HHV-7 em 7 doentes (46%) e 5 controlos (33%), sem se registar uma diferença estatística significativa entre os dois grupos. Anticorpos contra HHV-6 foram encontrados no plasma de 13 doentes em fase aguda e 13 controlos, e anticorpos contra HHV-7 observaram-se em todos os 15 doentes e 15 controlos, corroborando os resultados que negam relação causal entre a infecção por HHV-6 e HHV-7 e a PR (Chuh, Chiu, & Peiris, 2001).

Karabulut também não conseguiu demonstrar o papel do HHV-7 na etiopatogenia da PR, detectando DNA de HHV-7 em apenas 6 de 21 doentes com PR (28%) e em nenhum dos controlos, sem que qualquer diferença estatística significasse os dois grupos (Karabulut et al., 2002).

Também Yildirim, nas amostras sanguíneas de 35 doentes em fase aguda, analisadas através de imunofluorescência indirecta, encontrou níveis elevados de anticorpos IgG anti HHV-6 em apenas 4 doentes (11%) e de IgG anti HHV-7 em apenas 2 (5%). Constatou igualmente a ausência de relação entre HHV-6 e 7 e PR (Yildirim et al., 2004).

Herpes Vírus Humano 8

De forma análoga, o HHV-8, elemento do grupo Herpes Vírus Humanos envolvido no sarcoma de Kaposi e na doença de Castleman, tem sido alvo de investigação.

Chuh & Kempf pesquisaram-no, sem demonstração de uma possível associação com a PR. Os autores procuraram DNA de HHV-8 em células mononucleares periféricas e no plasma nas fases aguda e de convalescência. O resultado foi negativo em todos os doentes. Detectaram anticorpos IgG por imunofluorescência indirecta, mas sem níveis significativos e não encontraram anticorpos IgM em nenhum doente (Chuh & Kempf, 2006).

Recentemente, Prantsidis concluiu que, em alguns casos, o HHV-8 poderá estar implicado na patogénese da PR, após encontrar positividade de genoma de HHV-8 na pele de 7 de 34 doentes (20%) com PR, sem Sarcoma de Kaposi e imunocompetentes (Prantsidis et al., 2009).

Apesar dos vários agentes propostos, com base no actual estado de conhecimento, nenhuma etiologia pode ser conclusivamente associada à PR. No entanto, existem alguns argumentos que indiciam tratar-se de uma causa infecciosa:

- Estudos epidemiológicos que encontram aglomeração temporal, independente de variações sazonais (em *clusters*) (Chuh et al., 2003) (Chuh, Zawar & Lee, 2005) (Chuh et al., 2005) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

- Aspectos clínicos, nomeadamente, antecedentes de infecção respiratória alta, ocasionais sintomas prodrômicos, evolução clínica distinta e programada, e baixa taxa de recorrência que sugere a aquisição de imunidade (Kempf & Burg, 2000) (Chuh, Zawar, & Lee, 2005) (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008) (Browning, 2009) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).
- Achados laboratoriais que documentam aumento da velocidade de sedimentação e diminuição dos linfócitos T e aumento dos linfócitos B no sangue periférico (Kempf & Burg, 2000).
- Características histológicas, em particular a presença de células disqueratóticas e células gigantes multinucleadas na epiderme (Kempf & Burg, 2000) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009).

Muitos destes argumentos constituem adicionalmente, em conjunto, fundamentos para aventar o envolvimento viral na etiopatogenia da PR. Não obstante, dados contraditórios tornam esse assunto controverso, tal como constatação da ausência de células NK e linfócitos B nas lesões de PR que, tendo citotoxicidade para células infectadas por vírus, não apoia a etiologia vírica de PR (Neoh et al., 2010).

A diversidade de etiologias propostas (Quadro 1; Quadro 2) e o, ainda, desconhecimento da mesma podem ser tradução de um vírus desconhecido ainda não descoberto; ou de uma doença multifactorial onde interagem factores não infecciosos e infecciosos, podendo os primeiros ser estímulo de reactivação dos segundos.

É necessário que os agentes propostos sejam sistematicamente reproduzíveis por outros investigadores para que essas associações possam ser estabelecidas com segurança, algo que não aconteceu até ao momento.

Não Infecciosas
<ul style="list-style-type: none"> • Autoimunidade e Susceptibilidade Genética • Estados de Imunodepressão • Resposta Isomórfica • Atopia • Medicamentos

Quadro 1 – Etiologias não infecciosas já propostas.

Infecciosas	
<ul style="list-style-type: none"> • Fungos <ul style="list-style-type: none"> - Malassezia furfur • Bactérias <ul style="list-style-type: none"> - Streptococos - Mycoplasma pneumoniae - Legionella micdadei, longbeachae, pneumophila - Chlamydia pneumoniae, trachomatis 	<ul style="list-style-type: none"> • Vírus <ul style="list-style-type: none"> - Picornavirus - Togavírus - Arenavirus - Adenovirus - Influenza A, B - Parainfluenza 1, 2, 3 - Vírus Sincicial Respiratório - Parvovirus B19 - Enterovirus - HSV 1 e 2 - Vírus de Epstein-Barr - Citomegalovirus - HHV 6 e 7 - HHV 8

Quadro 2 – Etiologias infecciosas já propostas.

Tratamento

As propostas recentes de intervenção terapêutica reflectem, em parte, os dados escolhidos dos estudos fisiopatológicos da PR. Porém, qualquer acção terapêutica não deve deixar de reconhecer que é uma doença autolimitada, com resolução espontânea entre um a três meses. Assim, a tranquilização e adequada educação do doente constituem as principais medidas de intervenção e, na maioria dos casos, são suficientes, deixando a doença seguir o seu curso natural (Chuh et al., 2009) (Drago & Reborá, 2009).

Em casos mais graves, a atitude terapêutica tem lugar, sobretudo no sentido de controlar o prurido por vezes associado a esta condição, ou de reduzir o seu tempo de evolução (Miranda et al., 2008).

Actualmente, não existe nenhum tratamento universalmente aceite (Chuh et al., 2009). As várias propostas incluem: agentes tópicos, sistémicos e radiação UV.

O tratamento tópico assenta principalmente na aplicação de emolientes, a que se podem adicionar o mentol ou a calamina, e de corticosteroides de média ou baixa potência. São utilizados maioritariamente no alívio do prurido (Miranda et al., 2008) (Chuh et al., 2009).

No âmbito da terapêutica sistémica, tendo em vista diferentes alvos, têm sido sugeridos diversos fármacos, com base nos estudos dirigidos ao esclarecimento etiopatogénico ou, simplesmente, na recolha de dados empíricos. Aos anti-histamínicos e corticosteroides somam-se os antibióticos e os antivíricos (Chuh et al., 2009).

Os anti-histamínicos orais estão indicados em casos de prurido mais intenso (Miranda et al., 2008).

Os corticosteroides sistémicos, como a prednisona (15 a 40 mg) ou a triancinolona (20 a 40 mg), podem diminuir a extensão do exantema, sendo propostos sobretudo em casos

severos de PR. No entanto, doses elevadas associam-se, paradoxalmente, à exacerbação da doença (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008).

Relativamente aos antibióticos, destacam-se os macrólidos, sobretudo a eritromicina, mas também a claritromicina e a azitromicina. Sharma, após observação acidental de uma melhoria das lesões de PR em 2 doentes a que fora prescrita eritromicina, obteve uma resposta completa em 73,3% dos doentes após duas semanas de tratamento com este macrólido. Segundo o autor, a ocorrência de resposta nas primeiras duas semanas de tratamento torna improvável a explicação do sucesso pela remissão espontânea da doença (Sharma et al., 2000). Recentemente, Amatya observou resposta completa em todos os doentes estudados submetidos a eritromicina oral, defendendo o seu papel na diminuição da gravidade e duração da doença (Amatya, Rajouria & Karn, 2012). No entanto, Rasi, Tajziehchi & Savabi-Nasab descreveram ausência de resposta completa em 184 doentes, adultos e crianças, submetidos ao mesmo tratamento (Rasi, Tajziehchi & Savabi-Nasab, 2008). Bukhari observou a mesma ausência de resposta, sendo incapaz de reproduzir os resultados benéficos previamente descritos (Bukhari, 2008). De notar que, mesmo que a eritromicina ou outro macrólido se verifiquem provadamente eficazes na modificação do curso da PR, isso não constitui um verdadeiro argumento a favor de uma infecção bacteriana. Tal pode explicar-se pelas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras deste grupo de antibióticos, para além da sua natural acção antibacteriana (Chuh et al., 2009).

O reconhecimento da possibilidade de associação entre o grupo de Herpes Vírus e a PR abriu, adicionalmente, a abordagem terapêutica à utilização sistémica dos antivíricos, como o aciclovir. Drago, Vecchio & Rebora estudaram o seu efeito em altas doses e observaram, após duas semanas, uma regressão completa em 79% dos doentes. Constataram também que os que receberam o tratamento na primeira semana apresentavam menor número de novas lesões ao sétimo dia de avaliação do que os que o receberam nas semanas

posteriores (Drago, Vecchio & Rebora, 2006). Se futuramente se comprovar que a etiologia da PR é vírica (associada aos vírus HHV-6 e HHV-7, como se tem sugerido recentemente), este estudo corrobora a suposição de que o aciclovir tem maior eficácia durante a replicação do vírus, ou seja, na primeira semana de evolução da doença (Drago & Rebora, 2009). Outros autores reiteraram a eficácia do aciclovir na PR. Ehsani observou uma resposta completa após 8 semanas de tratamento com alta dose do antivírico em 43% dos doentes, notando também um alívio mais célere do prurido (Ehsani et al., 2010). Por sua vez, Rassai aferiu a diminuição do eritema e da duração da doença ao fim de 4 semanas de tratamento com baixas doses, contudo, sem evidência de diminuição significativa da descamação, ao fim do mesmo período (Rassai et al., 2011). Recentemente, Amatya obteve resolução completa em todos os doentes, ao fim de 8 semanas sob tratamento com altas doses de aciclovir, observando simultaneamente uma maior eficácia relativamente à eritromicina oral (Amatya, Rajouria & Karn, 2012). Não obstante, não é consensual a eficácia deste agente contra os HHV- 6 e 7. Chuh e Gonzalez argumentam a ausência do gene da timidina cinase no HHV-7, de que a acção do aciclovir é dependente (Chuh et al., 2005) (González et al., 2005).

Também o uso de radiação UVB, através de fontes artificiais ou da exposição natural intencional, é controverso. Com esta abordagem terapêutica observou-se uma diminuição da gravidade das lesões sem, contudo, afectar a intensidade do prurido ou a evolução natural da doença (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008). Num estudo conduzido por Leenutaphong & Jiamton administrou-se radiação UVB unilateralmente, submetendo-se o lado oposto a UVA como placebo. Em 88% dos casos (15 em 17 doentes), foi evidente a diminuição da severidade das lesões. Não obstante, no período de *follow-up*, os dois lados apresentavam-se indistinguíveis (Leenutaphong & Jiamton, 1995). Deste modo, a radiação UVB pode ser útil para acelerar a resolução das lesões, sobretudo em doenças extensas, não alterando a evolução da PR nem sendo eficaz como antiprurítico (González et al., 2005).

Recentemente, Lim defendeu a utilidade da radiação UVA na doença com exantema extenso e no alívio do prurido (Lim et al., 2009). No entanto, até ao momento, é maioritariamente consensual a sua ineficácia, inclusivamente demonstrada pela sua utilização como placebo no estudo supracitado.

De notar que nenhuma das abordagens terapêuticas tem evidência suficiente de eficácia terapêutica e que qualquer melhoria após as duas semanas não pode ser directamente atribuída ao tratamento devido aos períodos de remissão espontânea (Sharma et al., 2000) (Chuh et al., 2009) (Drago & Rebora, 2009).

Na escolha do tratamento, a severidade do prurido, a extensão e distribuição do exantema e os potenciais efeitos adversos devem ser ponderados.

Conclusão

Apesar de já ter sido descrita há mais de 150 anos, muito continua por esclarecer no que diz respeito à Pitiríase Rósea de Gibert. Dada a sua prevalência, a faixa etária afectada e os problemas de diagnóstico diferencial que, não raramente, coloca, a descoberta de um agente etiológico definitivo torna-se essencial para minimizar o impacto destes factores.

Novas abordagens terapêuticas podem surgir do conhecimento do agente implicado nesta doença e orientar o desenvolvimento de fármacos mais direccionados e mais eficazes no encurtamento da doença e na mitigação dos sintomas. É de destacar a importância que esse controlo sintomático e eventual capacidade de intervenção na história natural da doença teriam, tendo em conta as faixas etárias frequentemente afectadas, onde ganham importância acrescida quer o desconforto físico quer cosmético.

Por outro lado, a identificação de um agente causal permite, reproduzindo o seu método de detecção, assegurar com maior precisão a exclusão de outros diagnósticos diferenciais, que incluem situações de maior risco potencial ou curso crónico e arrastado, estando em causa a qualidade de vida do paciente.

Não obstante todo o interesse de que esta afecção se reveste e todas as investigações já conduzidas, a etiologia da PR permanece controversa. Apontam-se hipóteses cujas causas abrangem a infecção vírica e bacteriana ou a possibilidade de reacção adversa a fármacos, entre outros factores ocasionalmente sugeridos (Broccolo et al., 2005) (Chuh et al., 2005) (González et al., 2005). Existem argumentos que indiciam tratar-se de uma causa infecciosa e os estudos mais recentes inclinam-se particularmente para os vírus, com destaque para a família *herpesviridae*.

São exemplos disso a aglomeração temporal, independente de variações sazonais (em *clusters*) encontrada em alguns estudos epidemiológicos (Chuh et al., 2003) (Chuh, Zawar &

Lee, 2005) (Chuh et al., 2005) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009), a evolução clínica distinta e programada precedida por prodromos e associada a antecedentes de infecção respiratória alta, a baixa taxa de recorrência, sugestiva de aquisição de imunidade (Kempf & Burg, 2000) (Chuh, Zawar, & Lee, 2005) (González et al., 2005) (Miranda et al., 2008) (Browning, 2009) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009), a elevação da velocidade de sedimentação ou a linfocitose (Kempf & Burg, 2000) (Miranda et al., 2008). Também a presença de células disqueratócicas e células gigantes multinucleadas na epiderme ocasionalmente descrita corrobora esta hipótese (Kempf & Burg, 2000) (Drago, Broccolo, & Rebora, 2009). Em contrapartida, a ausência de células NK e linfócitos B nas lesões de PR, com citotoxicidade para células infectadas por vírus, não apoia a etiologia vírica (Neoh et al., 2010).

A diversidade de etiologias propostas e o seu, ainda, desconhecimento podem ser tradução de um vírus ainda não descoberto; ou de uma doença multifactorial onde interagem factores não infecciosos e infecciosos, podendo os primeiros ser estímulo de reactivação dos segundos.

É necessário que os agentes propostos sejam sistematicamente reproduzíveis por outros investigadores para que essas associações possam ser estabelecidas com segurança, algo que não aconteceu até ao momento.

Assim, com base no actual estado de conhecimento, nenhuma etiologia pode ser conclusivamente associada à PR.

Referências Bibliográficas

1. Ahmed I, Charles-Holmes R. Localized pityriasis rosea. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000; 25:624-626
2. Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in pityriasis rosea. Evidence for cellular immune reaction in the lesional epidermis. *Arch Dermatol* 1985; 121(6):761-5
3. Amatya A, Rajouria EA, Karn DK. Comparative study of effectiveness of oral acyclovir with oral erythromycin in the treatment of Pityriasis rosea. *Kathmandu Univ Med J.* 2012;10(37):57-61
4. Amer A, Fischer H. Azithromycin does not cure pityriasis rosea. *Pediatrics* 2006; 117(5):1702-5
5. Aoshima J, Komura J, Ofuji S. Virus like particles in the herald patch of pityriasis rosea. *Dermatologica.* 1981; 162:64-5
6. Aractingi S, Morinet F, Mokni M, et al. Absence of picornavirus genome in pityriasis rosea. *Arch Dermatol Res.* 1996; 289: 60–61
7. Bjornberg A, Hellgren L. Pityriasis rosea. A statistical, clinical and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy controls. *Acta Derm Venereol* 1962; 42: 50
8. Bonafé JL, Icart J, Perpère M, Oksman F, Divoux D. Histopathologic, ultrastructural, immunologic and virologic study of Gibert's pityriasis rosea. *Ann Dermatol Venereol.* 1982; 109:855-61
9. Bozdag KE, Guven FO, Zeytinoglu A, Erensoy S, Karaman A, Bilgic A. Investigation of herpes simplex virus DNA in pityriasis rosea by polymerase chain reaction. *Int J Dermatol.* 2005; 44:477-8

10. Broccolo F, Drago F, Careddu AM, Foglieni C, Turbino L, Cocuzza CE, et al. Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus- 6 and 7. *J Invest Dermatol.* 2005; 124:1234-40
11. Browning JC. An update on pityriasis rosea and other similar childhood exanthems. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21:481-485
12. Bukhari I. Oral erythromycin is ineffective in the treatment of pityriasis rosea. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7(7):625
13. Bukhari I. Pityriasis rosea with palmoplantar plaque lesions. *Dermatology Online Journal* 2005; 11:27
14. Burch PRJ, Rowell NR. Pityriasis rosea – an autoaggressive disease? *Br J Dermatol* 1970; 82: 549–560
15. Chia JK, Shitabata P, Wu J, Chia AY. Enterovirus infection as a possible cause of pityriasis rosea: demonstration by immunochemical staining. *Arch Dermatol.* 2005; 141:767-71
16. Chuang TY, Perry HO, Ilstrup DM, Kurland LT. Recent upper respiratory tract infection and pityriasis rosea: a case-control study of 249 matched pairs. *Br J Dermatol* 1983; 108: 587–591
17. Chuh AAT. A prospective case control study of autoimmune markers in patients with pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol* 2003a; 28: 449–450
18. Chuh AAT. The association of pityriasis rosea with cytomegalovirus, Epstein–Barr virus and parvovirus B19 infections – a prospective case control study by polymerase chain reaction and serology. *Eur J Dermatol* 2003b; 13: 25–28
19. Chuh AAT. Rash orientation in pityriasis rosea: a qualitative study. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 253-6

20. Chuh AAT, Chan HHL. Effect on quality of life in patients with pityriasis rosea: Is it associated with rash severity? *International Journal of Dermatology* 2005; 44: 372-377
21. Chuh AAT, Chan HHL. Prospective case-control study of chlamydia, legionella and mycoplasma infections in patient with pityriasis rosea. *Eur J Dermatol.* 2002; 12:170-3
22. Chuh A, Chan H, Zawar V. Is human herpesvirus 7 the causative agent of pityriasis rosea? – a critical review. *International Journal of Dermatology* 2004; 43:870-875
23. Chuh A, Chan H, Zawar V. Pityriasis rosea-evidence for and against an infectious aetiology. *Epidemiol Infect.* 2004; 132:381-90
24. Chuh AAT, Chiu SSS, Peiris JSM. Human herpesvirus 6 and 7 DNA in peripheral blood leukocytes and plasma in patients with pityriasis rosea by polymerase chain reaction – a prospective case control study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 289–290
25. Chuh AAT, Dofitas BL, Comisel G, Reveiz L, Sharma V, Garner SE, Chu FKM. Interventions for pityriasis rosea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009
26. Chuh AAT, Kempf W. The identification of primary human herpesvirus 7 infection in young adults with pityriasis rosea by investigating avidity of antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 18:629-30
27. Chuh AAT, Lee A, Molinari N. Case clustering in pityriasis rosea – a multi-centre epidemiology study in primary care settings in Hong Kong. *Arch Dermatol* 2003; 139: 489–493
28. Chuh A, Lee A, Zawar V, Sciallis G, Kempf W. Pityriasis rosea – An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71:311-5
29. Chuh A, Zawar V, Lee A. Atypical presentations of pityriasis rosea: case presentations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 120-126

30. Dayrit JF, Broyer J, Böer-Auer A. Pityriasis rosea: Critical reassessment of histopathological and immunohistological features. *Dermatopathol Pract Conc* 2010; 16(1):5
31. Deng Y, Li H, Chen X. Palmoplantar pityriasis rosea: two case reports. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:392-435
32. Drago F, Broccolo F, Rebora A. Pityriasis rosea: an update with a critical appraisal of its possible herpesviral etiology. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 303–318
33. Drago F, Malaguti F, Ranieri E, et al. Human herpes virus-like particles in pityriasis rosea lesions: an electron microscopy study. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 359–361
34. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Battifoglio ML. Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. *Dermatology* 1997; 195: 374–378
35. Drago F, Rebora A. Treatments for pityriasis rosea. *Skin Therapy Lett.* 2009; 14:6-7
36. Drago F, Vecchio F, Rebora A. Use of high dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 82–85
37. Ehsani A, Esmaily N, Noormohammadpour P, Toosi S, Hosseinpour A, Hosseini M, Sayanjali S. The comparison between the efficacy of high dose acyclovir and erythromycin on the period and signs of pitiriasis rosea. *Indian J Dermatol* 2010; 25(1):24-26
38. Gibert CM. *Traite Pratique Des Maladies de la Peau et de la Syphilis*, 3rd edn. Paris: H. plon 402 1860
39. Gjenero-Margan I, Vidovic R, Drazenovic V. Pityriasis rosea Gibert: detection of *Legionella micdadei* antibodies in patients. *Eur J Epidermiol* 1995; 11: 459–462
40. González LM, Allen R, Janniger CK, Achwartz RA. Pityriasis rosea: an important papulosquamous disorder. *Int J Dermatol.* 2005; 44:757-64

41. Grayston JT, Alexander ER, Kenny GE, Clarke ED, Fremont JC, MacColl WA. Mycoplasma pneumonia infections. Clinical and epidemiologic studies. JAMA. 1965; 191:369-74
42. Hudson LD, Adelman S, Lewis CW. Pityriasis rosea. Viral complement fixation studies. J Am Acad Dermatol 1981; 4: 544–546
43. Ishibashi A, Ueda I, Fujita K. Pityriasis rosea Gibert and Mycoplasma pneumoniae infection. J Dermatol. 1985; 12:97-100
44. Karabulut AA, Kocak M, Yilmaz N, Eksioglu M. Detection of human herpesvirus 7 in pityriasis rosea by nested PCR. Int J Dermatol 2002; 41: 563–567
45. Kempf W, Adams V, Kleinhans M, Bun G, Pagizzon ARG, Campadelli-Fiume, Nestle FO. Pityriasis rosea is not associated with Human Herpes virus. Arch Dermatol. 1999; 135:1070-3
46. Kempf W, Burg G. Pityriasis rosea-virus-induced skin disease? An update. Arch Virol. 2000; 145:1509-20
47. Kesli R, Kurtipek G, Kutuglun C. Investigation of the role of influenza viruses A-B, parainfluenza viruses 1-3, respiratory syncytial virus and adenovirus in the etiology of pityriasis rosea by DNA-hybridization method. Eur J Gen Med 2011; 8:130-3
48. Kosuge H, Tanaka-Taya T, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, et al. Epidemiological study of Human herpesvirus- 6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. Br J Dermatol. 2000; 143:795-6
49. Leenutaphong V, Jiamton S. UVB phototherapy for pityriasis rosea: a bilateral comparison study. J Am Acad Dermatol. 1995; 33:996-9
50. Lim SH, Kim SM, Oh BH, Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Low-dose Ultraviolet A1 Phototherapy for Treating Pityriasis Rosea. Ann Dermatol 2009; 21: 230–236

51. Marcus-Farber BS, Bergman R, Ben Porath E, et al. Serum antibodies to parvovirus B19 in patients with pityriasis rosea. *Dermatology* 1997; 194: 371
52. Metz J. An electron microscopic investigation of the pityriasis rosea. *J Cutan Pathol* 1977; 4: 228
53. Miranda SMB, Delmaestro D, Miranda PB, Filgueira AL, Pontes LFS. Pitiríase rósea. *An Bras Dermatol.* 2008; 83:461-9
54. Nelson JSN, Stone MS. Update on selected viral exanthems. *Current Opinions in Pediatrics* 2000; 12:359–64
55. Neoh CY, Tan AW, Mohamed K, Sun YJ, Tan SH. Characterization of the inflammatory cell infiltrate in herald patches and fully developed eruptions of pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35:300-304
56. Neubert U, Ring J. Immunological monitoring in pityriasis rosea. 17th International Congress of Dermatology, Berlin 1987: 464
57. Olumide Y. Pityriasis rosea in Lagos. *Int J Dermatol* 1987; 26:234-6
58. Osawa A, Haruna K, Okumura K, Taneda K, Mizuno Y, Suga Y. Japanese Dermatological Association 2010; 607-609
59. Périn LM. Impetigo streptococcique et pityriasis rose de Gibert. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1927; 32:734-8
60. Prantsidis A, Rigopoulos D, Papatheodorou G, Menounos P, Gregoriou S, Alexiou-Mousatou I, Katsambas A. Detection of human herpesvirus 8 in the skin of patients with pityriasis rosea. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89:604-6
61. Rasi A, Tajziehchi L, Savabi-Nasab S. Oral erythromycin is ineffective in the treatment of pityriasis rosea. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7(1):35-8
62. Raskin J. Possible dermatotropic virus associate with pityriasis rosea. *Acta Derm Venereol.* 1968; 48:474-81

63. Rassai S, Feily A, Sina N, Abtahian S. Low dose of acyclovir may be an effective treatment against pityriasis rosea: a random investigator-blind clinical trial on 64 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011; 25: 24–26
64. Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L. Erythromycin in pityriasis rosea: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000; 42:241–4
65. Souza Sittart JA, Tayah M, Soares Z. Incidence pityriasis rosea of Gibert in the Dermatology Service of the Hospital do Servidor Publico in the state of Sao Paulo. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1984; 12:336-8
66. Sugiura H, Miyauchi H, Uehara M. Evolutionary changes of immunohistological characteristics of secondary lesions in pityriasis rosea. *Arch Dermatol Res* 1988; 280:405-10
67. Turchin I, Adams S, Enta T. Pityriasis rosea – Answer to Dermacase. *Canadian Family Phisician* 2004; 50:49-50
68. Vág T, Sonkoly E, Karpáti S, Kemény B, Ongrádi J. Avidity of antibodies to human herpesvirus 7 suggests primary infection in young adults with pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18:738-40
69. Vág T, Sonkoly E, Kemény B, Kárpáti S, Horváth A, Ongrádi J. Studies on the novel association of human herpesvirus-7 with skin diseases. *Orv Hetil* 2003; 144:1623-9
70. Vidal E. Du pityriasis circinéet margine; description de son mycoderme, lê microsporon anomoeon (microsporon díspar). *Ann Derm Syphilol.* 1882 ; 3:22-8
71. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Aquilino EA, Orenstein JM Black JB, et al. Pityriasis rosea associated with systemic active infection with both human herpesvirus- 7 and human herpesvirus-6. *J Invest Dermatol.* 2002; 119:793-97

72. Watanabe T, Sugaya M, Nakamura K, Tamaki K. Human herpesvirus 7 and pityriasis rosea. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 288–289
73. Wile UJ. Experimental transmission of pityriasis rosea. A preliminary report. *Arch Dermatol Syph* 1927; 16:185 188
74. Wong WR, Tsai CY, Shih SR, Chuan HL. Association of pityriasis rosea with human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in Taipei. *J Formos Med Assoc.* 2001; 100:478-83
75. Yasukawa M, Sada E, Machino H, Fujita S. Reactivation of herpesvirus 6 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1999; 140:169–170
76. Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Inaloz HS. The role of human herpes virus 6 and 7 in the pathogenesis of pityriasis rosea. *Int J Clin Pract.* 2004; 58:119-21
77. Zawar V. Giant pityriasis rosea. *Indian J Dermatol* 2010a; 55:192-4
78. Zawar V. Unilateral pityriasis rosea in a child. *J Dermatol Case Rep* 2010b; 4:54-56