

ERITEMA NODOSO E COLITE ULCEROSA

ELISA AREIAS, L. GARCIA E SILVA

Serviço de Medicina 2. Serviço de Dermatologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Eritema nodoso ocorreu em 6 de 155 doentes com colite ulcerosa (3,8%). As lesões foram detectadas unicamente em mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e os 54 anos. A incidência foi mais elevada na forma total da colite, com um único caso em doente com proctite. Numa doente o eritema nodoso precedeu os sintomas da colite, nas outras cinco ocorreu em períodos de actividade da doença intestinal. A erupção recidivou em 3 dos 6 casos. A morfologia e evolução dos nódulos foram típicas. Três doentes sofriam de *artrite colítica*, numa delas acompanhada de conjuntivite recidivante. Outra doente sofria de colangite esclerosante. Consideram-se, brevemente, possíveis factores etiopatogénicos do eritema nodoso na colite ulcerosa e acentua-se a necessidade de basear o diagnóstico de eritema nodoso em critérios clínicos precisos e no exame histológico dos nódulos, dada a possível confusão com outras manifestações cutâneas da colite.

SUMMARY

Erythema nodosum and ulcerative colitis

Erythema nodosum was found in 6 out of 155 patients with ulcerative colitis (3.8%). The six were females with ages between 18 and 54 years. Patients with involvement of the whole colon were more often affected (3 out of 52) than those with only distal involvement (2 out of 69) or proctitis (1 out of 32). On one patient the nodular eruption preceded the bowel symptoms. On the remainder it coincided with periods of intestinal disease activity. Three patients had one recurrence of erythema nodosum. The morphology and evolution of the lesions were typical in every case. Three patients had the colitic type of arthropathy, and one of these had recurrent conjunctivitis too. Another patient had sclerosing cholangitis. Possible etiopathogenic factors on the erythema nodosum of the ulcerative colitis are briefly considered and the need for precise clinical criteria and histological confirmation of erythema nodosum are emphasized. This is the only way to prevent confusion with other skin manifestations of ulcerative colitis as pyoderma gangrenosum or erythemato-ulcerative plaques, where the so called ulcerated forms of the erythema nodosum probably belong.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de eritema nodoso na colite ulcerosa parece haver sido reconhecida pela primeira vez por Horder,¹ em 1909. Decorridos vinte anos Bagen² referiu novamente o eritema nodoso entre as complicações cutâneas daquela enteropatia e, em 1933, Brooke³ descreveu em pormenor um pretense caso desta associação. Quase todas as séries de colite ulcerosa publicadas desde então mencionam o eritema nodoso entre as complicações extra-intestinais.⁴⁻²⁶ No entanto a incidência desta manifestação varia consideravelmente de autor para autor, oscilando entre 0,9%^{4,8} e 18,9%¹¹ (Quadro 1). Esta variação depende de múltiplos factores, nomeadamente da dimensão das séries, do tempo de observação dos doentes com colite ulcerosa, da inclusão de casos com erupções pretéritas mais ou menos sugestivas de eritema nodoso ou, pelo contrário, apenas os casos confirmados por observação clínica e, finalmente dos critérios utilizados para diagnóstico do eritema nodoso e da colite ulcerosa. Relativamente a esta última a literatura mais antiga, quando

os critérios de diagnóstico diferencial com a doença de Crohn eram menos satisfatórios, contém um número variável de casos assimiláveis, com maior ou menor verosimilhança, a esta última afecção. Estão nesta situação, por exemplo, muitos dos doentes incluídos nos grupos I e II de Sloan et al.⁸ e os casos n.º 10, 12 e 13 de Jacobs.²⁷ Em muitas séries, porém, a informação é de tal forma sucinta que nem chega a ser possível duvidar da fidedignidade dos casos referidos. No que respeita ao eritema nodoso nem todos os autores se conformam com os critérios diagnósticos usuais e incluem erupções com caracteres morfológicos e evolutivos atípicos e sem o indispensável controlo histopatológico. Têm sido assim descritas como eritema nodoso erupções nodulares ulceradas de longa evolução.^{3, 4, 12, 18, 25, 28} Há também quem confunda eritema nodoso e pioderma gangrenosa considerando-se meras fases evolutivas de um mesmo processo fundamental.³

Não é difícil compreender, em face desta imprecisão de conceitos e falta de rigor metodológico, a grande discrepância de valores já mencionada.

QUADRO 1 Incidência de eritema nodoso nas principais casuísticas de colite ulcerosa publicadas

Autores	C.U.	E.N.	%	Autores	C.U.	E.N.	%
BARGEN et al., 1938*	871	10	1,1	LINDENBERG, 1958	87	3	3,4
JACKMAN et al., 1940	95	1	1,1	FERNANDEZ-HERLIHY, 1959	555	16	2,8
ELITZAK e WILDERMAN, 1941	23	3	13,1	KELLEY, 1962*	119	12	10,1
KIRSNER et al., 1948	100	9	13,1	KELLEY, 1963	142	13	9,2
SLOAN et al., 1950	2000	17	0,9	BARRON e RUEL, 1963	110	2	1,9
RICE-OXLEY e TRUELOVE, 1950	129	4	3,1	IHRE, 1963	202	5	2,4
SAMITZ e GREENBERG, 1951	189	8	4,2	KORELITZ e LINDNER, 1964	358	23	6,4
FOSTER e BRICK, 1954	37	7	18,9	EDWARDS e TRUELOVE, 1964	624	14	2,2
KELLEY e LOGAN, 1956*	71	7	9,9	SPARBERG et al., 1966	292	4	1,7
BANKS et al., 1957	245	12	4,9	JOHNSON e WILSON, 1969*	415	8	1,9
BALTZ, 1958	75	2	2,5	GREENSTEIN et al., 1976	202	9	4,5
ALM e IHRE, 1958	106	3	2,8				

* Inclui casos com nódulos ulcerados, erroneamente classificados como eritema nodoso.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os processos clínicos dos doentes com colite ulcerosa e com eritema nodoso, respectivamente dos Serviços de Medicina 2 e de Dermatologia do Hospital de Santa Maria. Alguns doentes haviam sido observados em ambos os Serviços, quer em internamento quer em ambulatório.

Excluíram-se os casos de eritema nodoso não associado a colite ulcerosa e os de doença inflamatória intestinal em que a informação clínica, laboratorial e radiológica não permitia, por insuficiente, um diagnóstico preciso.

O diagnóstico de eritema nodoso foi efectuado quando havia erupção nodular inflamatória nos membros inferiores, com localização predominante das lesões na superfície de extensão das pernas, com evolução para a cura em prazo não superior a dois meses e na ausência de amolecimento, supuração ou ulceração dos nódulos.

Seleccionaram-se assim os processos de 155 doentes com colite ulcerosa em 6 dos quais ocorreu um ou mais episódio de eritema nodoso

RESULTADOS

Dos 155 doentes com colite ulcerosa 69 (44,5 %) eram do sexo masculino e 86 (55,5 %) do feminino. A idade média à data do início dos sintomas intestinais era de 34,8 ($\pm 14,3$) anos, sendo as idades mínima e máxima de 13 e 77 anos, respectivamente.

As lesões intestinais confinavam-se ao recto em 32 (20,6 %) doentes, estendiam-se à sigmoideia e segmentos contíguos, mais ou menos extensos, do cólon distal em 69 (44,5 %) e à totalidade do cólon em 52 (33, 5 %). Em 2 (1,4 %) não foi possível determinar a extensão exacta das lesões.

Em 6 doentes, todos do sexo feminino (Quadro 2), ocorreu um ou mais surtos de eritema nodoso, o que representa uma incidência de 3,8 %. A incidência nos doentes com colite ulcerosa do sexo feminino — os únicos em que ocorreu a erupção nodular — foi no entanto bastante superior (7 %).

Nenhum surto de eritema nodoso ocorreu antes dos 18 anos nem depois dos 54.

QUADRO 2 Súmula dos elementos clínicos mais importantes nos casos da presente série

	COLITE ULCEROSA				ERITEMA NODOSO		
	Duração	Extensão	Activ.	Complicações	Fact. etiopatogénicos?	Localização	Duração
MLPG	♀ 18a	—	Total	—	—	Pernas	4 sem.
MHGCP	♀ 51a	6a	Total	+	Artrite	M. infer.	2 sem.
	54a	9a		+	Conjuntivite rec.	Pernas, anteb., mãos	4 sem.
MASD	♀ 36a	6a	Total	+	Artrite	M. infer.	3 sem.
AIFN	♀ 38a	19a	Distal	+	—	Amigdalite	M. infer.
	53a	34a		+	—	—	M. infer.
MPVP	♀ 33a	15a	Distal	+	Colangite escleros.	Amigdalite	Pernas, coxas
	34a	16a		+	—	—	Pernas, coxas
LMGB	♀ 49a	7a	Proctite	+	Artrite	Salazop.	Pernas
							2 meses

QUADRO 3 Principais manifestações muco-cutâneas observadas nos 155 casos de colite ulcerosa, levando em conta a extensão da doença intestinal

		Eritema nodoso		Pioderma gangrenosa		E. papulopustulosa		Eritema multiforme		Aftas orais	
Total	(52)	3	5,8 %	1	1,9 %	1	1,9 %	0	—	0	—
Distal	(69)	2	2,9 %	1	1,4 %	0	—	1	1,4 %	2	2,9 %
Proctite	(32)	1	3,1 %	0	—	0	—	0	—	1	3,1 %
		6	3,8 %	2	1,3 %	1	0,6 %	1	0,6 %	3	1,9 %

A erupção precedeu de 3-4 meses o início da sintomatologia intestinal em uma doente, ocorreu nas outras em fase relativamente tardia da colite ulcerosa, entre 6 e 34 anos da sua evolução.

Em três doentes houve dois surtos de eritema nodoso, espaçados no tempo, entre 1 e 15 anos; em duas doentes houve um único episódio e noutra a erupção nodular seguiu um curso subintrante durante dois meses.

Com uma única exceção (caso 1) os surtos ocorreram sempre em fase de actividade da doença intestinal.

Em três doentes tratava-se de forma extensa, total, de colite ulcerosa; em duas de forma distal e em uma apenas de forma circunscrita (proctite). Estes valores dizem respeito a 31 doentes do sexo feminino com colite ulcerosa total, 33 com colite de tipo distal e 21 com proctite.

Embora os surtos tivessem ocorrido geralmente em período de actividade da doença intestinal duas doentes haviam sofrido de amigdalite pouco antes do episódio de eritema nodoso. Com uma única exceção nenhuma das doentes estava a tomar ou havia tomado salazopirina nas semanas que precederam a erupção. Na doente que estava sob salazopirina a erupção involuiu sem que fosse interrompida a sulfamidoterapia.

Uma doente (caso 2) foi submetida a tratamento cirúrgico (colectomia sem proctectomia). Esta doente sofreu um surto de eritema nodoso antes da intervenção e outro três anos depois.

A erupção localizou-se em todos os casos nas superfícies de extensão das pernas, por vezes também nas coxas e, numa doente, afectou ainda, num dos episódios, os antebraços e dorso das mãos.

A morfologia clínica das lesões foi em todos os casos característica e, na única doente em que foi efectuada biópsia, o exame histológico foi igualmente sugestivo de eritema nodoso. A erupção involuiu em todos os casos entre 2 e 4 semanas, salvo um, já aludido, em que teve curso subintrante. Numa doente a erupção, ainda que sugestiva na anamne-

se, não foi confirmada por médico. Numa doente o diagnóstico foi confirmado pelo clínico geral e noutra pelo gastroenterologista, noutra instituição. Em duas doentes o diagnóstico foi confirmado pelo gastroenterologista e por dermatologista.

Só dispomos de dados mais pormenorizados em duas doentes, incluindo exames complementares. Estes revelaram elevação da velocidade de sedimentação (52 e 121 mm/1.^a H), leucitose com neutrofilia (11 700 e 14 900 com 78 e 75 % de neutrófilos) e, numa doente sem amigdalite prévia, título aumentado de antiestreptolisina O. RX do tórax, prova de Waaler Rose e factor reumatóide não revelaram alterações.

Nenhuma das doentes com eritema nodoso sofreu de outras manifestações cutâneas habitualmente associadas à colite ulcerosa, embora estas se tivessem encontrado na série total (Quadro 3).

Quatro das seis doentes tiveram outras complicações extra-intestinais não cutâneas. Três sofriram de artrite seronegativa afectando predominantemente as grandes articulações dos membros (artrite colítica). Nos 155 doentes com colite ulcerosa 18 sofriram de artrite deste tipo, dos quais 14 eram do sexo feminino. Nenhuma das doentes com eritema nodoso sofria de artropatia de tipo axial (espondilite anquilosante, sacro-ileíte) embora esta estivesse presente em 4 doentes da série total, todos do sexo masculino.

Uma doente associava às queixas articulares episódios de conjuntivite recidivante. Não foram observadas outras alterações oculares nas doentes com eritema nodoso.

Uma das doentes com eritema nodoso sofria também de colangite esclerosante. A sua sintomatologia intestinal arrastou-se ao longo de 15 anos de modo insidioso e sem diagnóstico preciso. Este só foi feito depois do aparecimento de icterícia, prurido e, concomitantemente, erupção nodular nos membros inferiores. Na série total havia quatro outros casos de colangite esclerosante dos quais apenas um no sexo masculino.

QUADRO 4 Incidência relativa da colite ulcerosa e do eritema nodoso associado aquela, nos dois sexos

	COLITE ULCEROSA			ERITEMA NODOSO		
	N.º doentes	Masc. %	Fem. %	N.º doentes	Masc. %	Fem. %
KELLEY e LOGAN, 1956	71	46,5	53,5	6	6,1	13,2
FERNANDEZ-HERLIHY, 1959	555	47,7	52,3	16	1,1	45,5
KELLEY, 1963	142	53,5	46,5	13	3,9	15,2
JOHNSON e WILSON, 1969	415	44,6	53,4	8	—	3,5
Presente série	155	44,5	55,5	6	—	7,0

DISCUSSÃO

Embora a colite ulcerosa afecte os dois sexos de modo sensivelmente igual o eritema nodoso é 3 a 4 vezes mais frequente no sexo feminino (Quadro 4). Esta diferente repartição por sexos não é diversa da encontrada no eritema nodoso em geral.^{29, 30, 31}

Nas nossas doentes a erupção ocorreu entre os 18 e os 54 anos. A esmagadora maioria dos casos referidos na literatura situa-se nas segunda, terceira e quarta décadas^{11, 19, 27} com casos excepcionais na primeira²⁷ e na sétima.⁹

O eritema nodoso pode preceder o início da sintomatologia intestinal como sucedeu na nossa primeira doente. Idêntico facto foi registado por Fernandez-Herlihy¹⁷ em 2 de 16 casos e por Edwards e Truelove²³ em 3 de 14 doentes. Nesta última série houve ainda um caso em que a erupção precedeu, não o início das queixas mas a re-activação da colite. A maior parte dos surtos teve no entanto lugar em período de actividade da doença intestinal, quer na fase inicial, quer em qualquer outro momento da sua evolução, mesmo tardiamente, ao fim de 34 anos, como numa das nossas doentes.

Os nossos dados sugerem uma incidência mais elevada de eritema nodoso nas formas mais extensas de colite. Embora as casuísticas sejam muito pequenas os resultados de outros autores^{11, 12, 27} parecem apontar na mesma direcção.

O eritema nodoso associado à colite ulcerosa recidiva com frequência. Edwards e Truelove²³ observaram recidivas em 21,4% dos seus doentes, valor que subia para 28,6% na série de Kelley e Logan¹² para atingir 71,4% na de Foster e Brick.¹¹ Três das nossas doentes tiveram mais que um surto de eritema nodoso, percentagem análoga à registada por Rice-Oxley e Truelove⁹ (2 em 4 doentes).

A elevação da velocidade de sedimentação e a leucocitose com neutrofilia encontradas em duas das nossas doentes é difícil de atribuir ao eritema nodoso por si mesmo, uma vez que este acompanhou exacerbação da doença intestinal.

Verificou-se uma maior prevalência de complicações extra-intestinais nos doentes com eritema nodoso, com particular realce para a artropatia, tanto nos nossos casos como nos da literatura.^{9, 11, 12, 27} Este facto reforça a ideia de que o eritema nodoso, como qualquer outra complicação extra-intestinal, exprime a gravidade da doença não sendo de estranhar assim o aparecimento de múltiplas complicações em girândola.

O paralelismo aparente entre a actividade e extensão da colite e o aparecimento de eritema nodoso não exprime necessariamente uma relação de causa a efeito. Na realidade a exacerbação da colite e o eritema nodoso podem resultar dum factor etiopatogénico comum, v.g. de infecção entérica intercorrente. Têm sido referidas exacerbações da colite ulcerosa em relação com microorganismos do género *Campylobacter*^{32, 33} e os mesmos microorganismos têm sido isolados de doentes com quadros de enterocolite aguda e eritema nodoso subsequente^{34, 35} ou outras paniculites nodulares.³⁶ Do mesmo modo agentes terapêuticos utilizados na colite ulcerosa, como a salazopirina, podem ser incriminados no desencadeamento do eritema nodoso. O facto da salazopirina só haver sido administrada em uma das nossas doentes com eritema nodoso e deste ter involuído sem interrupção da sulfamidoterapia torna tal hipótese pouco plausível. Já havíamos chegado a idêntica conclusão a propósito do eritema nodoso na doença de Crohn.³⁷

Enfim, alguns autores^{3, 12, 18, 25, 28} têm descrito como eritema nodoso erupções nodulares ulceradas dos membros inferiores. Tais quadros clínicos não podem ser aceites como

verdadeiros eritemas nodosos e dizem respeito a outras entidades como pioderma gangrenosa, placas eritemato-ulceradas e, ocasionalmente, outras afecções que podem apresentar semelhanças morfológicas superficiais com o eritema nodoso. Daqui a necessidade de usar critérios clínicos precisos e de corroborar o diagnóstico clínico, em todos os casos, pelo exame histopatológico dos nódulos. Infelizmente não pudemos também satisfazer este último requisito em virtude do carácter retrospectivo deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

- HORDER, T. J.: Statistics of ulcerative colitis from St. Bartholomew's Hospital. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1909; 2: 111.
- BARGEN, J. A.: Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann. Int. Med.*, 1929; 3: 335.
- BROOKE, P. A.: Erythema nodosum-like lesions in chronic ulcerative colitis. *New Engl. J. Med.*, 1933; 209: 233.
- BARGEN, J. A.; JACKMAN, R. J.; KERR, J. G.: Studies on the life histories of patients with chronic ulcerative colitis (thrombocytopenic colitis), with some suggestions for treatment. *Ann. Int. Med.*, 1938; 12: 339.
- JACKMAN, R. J.; BARGEN J. A.; HELMHOLZ, H. F.: Life histories of ninety five children with chronic ulcerative colitis. *Am. J. Dis. Child.*, 1940; 59: 459.
- ELITZAK, J.; WILDERMAN, A. H.: Non specific ulcerative colitis in childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 1941; 62: 115.
- KIRSNER, J. B.; PALMER, W. L.; MAINON, S. N.; RICKETTS, W. E.: Clinical course of chronic non-specific ulcerative colitis. *JAMA*, 1948; 137: 922.
- SLOAN, W. P. JR.; BARGEN, J. A.; GAGE, R. P.: Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2000 cases. *Gastroenterology*, 1950; 16: 25.
- RICE-OXLEY, J. M.; TRUELOVE, S.: Complications of ulcerative colitis. *Lancet.*, 1950; 1: 607.
- SAMITZ, M. H.; GREENBERG, M. S.: Skin lesions in association with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1951; 19: 476.
- FOSTER, J. J.; BRICK, I. B.: Erythema nodosum in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1954; 27: 417.
- KELLEY, M. L. JR.; LOGAN, V. W.: Erythema nodosum in association with chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1956; 31: 285.
- BANKS, B. M.; KORELITZ, B. I.; ZETZEL, L.: The course of non-specific ulcerative colitis: review of twenty years' experience and late results. *Gastroenterology*, 1957; 32: 983.
- BALTZ, J. I.: Observations on the course of non-specific ulcerative colitis. *Postgrad. Med.*, 1985; 24: 17-25.
- ALM, T.; IHRE, B.: Colitis ulcerosa. *Nord. Med.*, 1958; 59: 572-575.
- LINDENBERG, J.: Ulcerative colitis. Treatment and prognosis studied on the basis of 161 cases. *Acta chir. scand.*, suppl., 1958; 236: 56-90.
- FERNANDEZ-HERLIHY, L.: The articular manifestations of chronic ulcerative colitis. An analysis of 555 cases. *New Engl. J. Med.*, 1959; 261: 259-263.
- KELLEY, M. L. JR.: Skin lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Am. J. Dig. Dis.*, 1962; 7: 255-272.
- KELLEY, M. L. JR.: Chronic ulcerative colitis at a medical center in western New York State. *New York St. J. Med.*, 1963; 63: 2061-2075.

20. BARRON, R. A.; RUEL, R. E.: Serious complications of ulcerative colitis. Review of cases, 1950-1961. *Harper Hosp. Bull.*, 1963; 21: 70-73.
21. IHRE, B. J. E.: Ulcerative colitis. *Acta chir. scand.*, 1963; 125: 453-462.
22. KORELITZ, B. I.; LINDNER, A. E.: The influence of corticotrophin and adrenal steroids on the course of ulcerative colitis. A comparison with presteroid era. *Gastroenterology.*, 1964; 46: 671-679.
23. EDWARDS, F. C.; TRUELOVE, S. C.: The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut.*, 1964; 5: 1-15.
24. SPARBERG, M.; FENNESSY, J.; KIRSNER, J. B.: Ulcerative proctitis and mild ulcerative colitis. A study of 220 patients. *Medicine*, 1966; 45: 391-412.
25. JOHNSON, M. L.; WILSON, H. T. H.: Skin lesions in ulcerative colitis. *Gut*, 1969; 10: 255-263.
26. GREENSTEIN, A. J.; JANOWITZ, H. D.; SACHAR, D. B.: The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine*, 1976; 55: 401-412.
27. JACOBS, W. H.: Erythema nodosum in inflammatory diseases of the bowel. *Gastroenterology*, 1959; 37: 286-294.
28. BROWN, M. L.; KASICH, A. M.; WEINGARTEN, B.: Complications of chronic ulcerative colitis. *Am. J. Dig. Dis.*, 1951; 18: 52-54.
29. ESTEVES, J.: O eritema nodoso. *J. do Médico*, 1950; 16: 219-230.
30. GORDON, H.: Erythema nodosum. *Br. J. Dermatol.*, 1961; 73: 393-409.
31. SODERSTROM, R. M.; KRULL, E. A.: Erythema nodosum. *Cutis*, 1978; 21: 806-810.
32. NEWMAN, A.; LAMBERT, J. R.: Campylobacter jejuni causing flare-up in inflammatory bowel disease. *Lancet*, 1980; 2: 919.
33. GOODMAN, M. J.; PEARSON, K. W.; MCGHIE, D.; DUTT, S.; DEODHAR, S. G.: Campylobacter and Giardia lamblia causing exacerbation of inflammatory bowel disease. *Lancet*, 1980; 2: 1247.
34. LAMBERT, M.; MARION, E.; COCHE, E.; BUTZLER, J.-P.: Campylobacter enteritis and erythema nodosum. *Lancet*, 1982; 1: 1409.
35. ELLIS, M. E.; POPE, J.; MOKASHI, A.; DUNBAR, E.: Campylobacter colitis associated with erythema nodosum. *Br. Med. J.*, 1982; 285: 937.
36. GARCIER, F.; AUBERT, G.; COPPÉRÉ, B.; CLAUDY, A.: Hypodermite nodulaire et infection à Campylobacter fetus. *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 1983; 110: 449-453.
37. AREIAS, E.; GARCIA E SILVA, L.: Eritema nodoso e doença de Crohn. *Med. Cut. I. L. A.*, 1984; 12: 489-495.

Pedido de separatas: L. Garcia e Silva
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
1600 Lisboa. Portugal.