

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do
Adulto**

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE PÊNFIGO
FOLIÁCEO ENDÊMICO E PÊNFIGO VULGAR EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL**

Vanessa Martins Barcelos Ayres

Belo Horizonte

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do
Adulto**

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE PÊNFIGO
FOLIÁCEO ENDÊMICO E PÊNFIGO VULGAR EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Vasques Bittencourt

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Grossi Araújo

Belo Horizonte

2022

Ficha Catalográfica

AY985 Ayres, Vanessa Martins Barcelos.
Estudo clínico e epidemiológico dos casos de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar em um centro de referência no estado de Minas Gerais, Brasil [recursos eletrônicos]. / Vanessa Martins Barcelos Ayres. - - Belo Horizonte: 2022.
89f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Flávia Vasques Bittencourt.
Coorientador (a): Marcelo Grossi Araújo.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Pênfigo. 2. Epidemiologia. 3. Dermatopatias. 4. Dermatopatias Vesiculobolhosas. 5. Dissertação Acadêmica. I. Bittencourt, Flávia Vasques. II. Araújo, Marcelo Grossi. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WR 200

FOLHA DA INSTITUIÇÃO

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitora: Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Professora Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Fernando Marcos dos Reis

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Diretora: Professora Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professora Eliane Viana Mancuzo

Programa de Pós-Graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Coordenador: Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora: Professora Luciana Costa Faria

Colegiado:

Professora Claudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz Silva

Professora Melissa Orlandin Premaor

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO E PÊNFIGO VULGAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

VANESSA MARTINS BARCELOS AYRES

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia quinze de setembro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores :

Flávia Vasques Bittencourt - Orientadora
UFMG

Marcelo Grossi Araújo - Coorientador
UFMG

Geraldo Magela Magalhães
UFMG

Adriana Maria Porro
UNIFESP

Belo Horizonte, 15 de setembro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Flávia Vasques Bittencourt**, Professor do Magistério Superior, em 16/09/2022, às 14:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#)



Documento assinado eletronicamente por **Geraldo Magela Magalhães**, Professor do Magistério Superior, em 18/09/2022, às 19:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#)



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Grossi Araújo**, Professor do Magistério Superior, em 19/09/2022, às 13:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#)



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Maria Porro**, Usuária Externa em 04/11/2022, às 15:39 conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_documento_acesso_externo=0 informando o código verificador **1751521** e o código CRC **E47EC3FE**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que dedicaram as suas vidas a me tornarem quem eu sou.

Aos meus irmãos, pelos bons conselhos e exemplos.

Ao meu marido, meu porto seguro e fortaleza.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Flávia Vásques Bittencourt, por tanto aprendizado desde a graduação até hoje. Exemplo de ética médica e cuidado com o paciente.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcelo Grossi Araújo, pelo conhecimento e experiência compartilhados comigo e pela ajuda na escrita deste trabalho.

Ao Prof. Everton Siviero do Vale, pela participação ativa neste trabalho, pelo empenho e dedicação ao estudo das doenças bolhosas e pela gentileza em ensinar às novas gerações.

À Luciana Consoli, pelo trabalho realizado neste serviço e o interesse em aprofundar o conhecimento do pênfigo foliáceo.

Aos colegas do Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG, que contribuíram de alguma forma na coleta dos dados dos pacientes.

Aos pacientes, pela disponibilidade em fornecer informações de suas doenças na esperança de ajudarem o próximo.

À minha família, pelo carinho, paciência e apoio.

RESUMO

Fundamentos: o pênfigo é um grupo de doenças bolhosas autoimunes, sendo as mais comuns o pênfigo vulgar e o pênfigo foliáceo, esse último predominando no Brasil na forma endêmica e conhecido como fogo selvagem. São caracterizados pela produção de anticorpos IgG contra desmogleínas. É descrita redução na incidência do pênfigo foliáceo endêmico e aumento do pênfigo vulgar no país, mas não há estudos em Minas Gerais que abordem este último. **Objetivo:** descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com pênfigo foliáceo e vulgar atendidos no serviço de dermatologia de um hospital universitário público de Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** realizou-se estudo observacional, descritivo e transversal dos casos com diagnóstico de pênfigo foliáceo endêmico ou vulgar, pelo período de seis meses. Foi preenchido um questionário com dados epidemiológicos e clínicos da doença. **Resultados:** foram incluídos 122 pacientes no estudo, 64 com pênfigo foliáceo e 58 com pênfigo vulgar. Ao se comparar os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico e vulgar, a mediana da idade de manifestação inicial da doença foi menor no foliáceo ($p=0,001$); as profissões dos pacientes com pênfigo foliáceo predominam no setor primário e, com pênfigo vulgar, no setor terciário ($p=0,010$); a maioria do grupo com pênfigo foliáceo residia na zona rural e periurbana, enquanto com pênfigo vulgar, na zona urbana ($p=0,000$); vegetação ($p=0,000$) e rios/córregos próximos à moradia ($p=0,001$) são relatados com maior frequência pelos pacientes com pênfigo foliáceo; e a mediana da quantidade de medicações sistêmicas necessárias para controle da doença é maior no pênfigo vulgar ($p=0,002$). Ao se comparar os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico àqueles avaliados em estudo realizado no serviço em 2008, no estudo atual a maioria é de zona periurbana e rural, enquanto no anterior, de área urbana ($p=0,030$). **Limitações do estudo:** a população avaliada advém de um serviço de atenção terciária que não é referência para todo estado. **Conclusões:** os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico e vulgar mantêm diferenças estatisticamente significativas nas principais variáveis já descritas na literatura, como idade e zona de moradia. Historicamente, é percebida uma redução de casos de pênfigo foliáceo endêmico e aumento de casos de pênfigo vulgar nos pacientes dessa instituição. **Palavras-chave:** Autoimunidade; Dermatopatias vesiculobolhosas; Doenças endêmicas; Pênfigo vulgar

ABSTRACT

Background: pemphigus is a group of bullous autoimmune diseases. The most common of which are pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, the latter predominating in Brazil in the endemic form, also known as “fogo selvagem”. They are characterized by the production of IgG antibodies against desmogleins. A reduction in the incidence of endemic pemphigus foliaceus and an increase in pemphigus vulgaris have been described in the country, but there are no studies in Minas Gerais that address the latter. **Objective:** to describe the epidemiological and clinical profile of patients with pemphigus foliaceus and vulgaris treated at the dermatology service of a public university hospital in Minas Gerais, Brazil. **Methods:** an observational, descriptive and cross-sectional study of cases diagnosed with vulgar or endemic pemphigus foliaceus was carried out for a period of six months. A questionnaire with epidemiological and clinical data on the disease was filled out. **Results:** a total of 122 patients were included in this study, 64 with pemphigus foliaceus and 58 with pemphigus vulgaris. When comparing patients with endemic pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris, the median age at onset of the disease was lower in the foliaceus ($p=0.001$); the professions of patients with pemphigus foliaceus predominate in the primary sector and, with pemphigus vulgaris, in the tertiary sector ($p=0.010$); most of the pemphigus foliaceus group lived in rural and periurban areas, while those with pemphigus vulgaris lived in urban areas ($p=0.000$); vegetation ($p=0.000$) and rivers/streams close to the home ($p=0.001$) are more frequently reported by patients with pemphigus foliaceus; and the median amount of systemic medications needed to control the disease is higher in pemphigus vulgaris ($p=0.002$). When comparing patients with endemic pemphigus foliaceus to those evaluated in a study carried out at the service in 2008, in the current study most are from periurban and rural areas, while in the previous one, from urban areas ($p=0.030$). **Study limitations:** the evaluated population comes from a tertiary care service that is not a reference for the entire state. **Conclusions:** patients with endemic pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris maintain statistically significant differences in the main variables described in the literature, such as age and housing area. Historically, a reduction in endemic pemphigus foliaceus cases and an increase in cases of pemphigus vulgaris among the patients of this institution have been observed.

Keywords: Autoimmunity; Skin diseases, vesiculobullous; Endemic diseases; Pemphigus vulgaris

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mesorregiões de Minas Gerais e, em destaque verde e azul, as regiões arbitrariamente demarcadas nesse estudo (elaborado a partir de base geográfica do IBGE)	56
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre os pacientes de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar quanto aos dados epidemiológicos e clínicos, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021.....	58
Tabela 2. Comparação entre os pacientes de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar quanto às regiões do estado de Minas Gerais onde residiam no início da doença, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021.....	59
Tabela 3. Comparação entre os pacientes de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar quanto às profissões e setores profissionais, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021.....	60
Tabela 4. Comparação entre os pacientes de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar quanto à idade de manifestação da doença, tempo de doença e quantidade de medicações sistêmicas necessárias para remissão da doença, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021.....	60
Tabela 5. Comparação entre os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico no estudo de referência e no atual quanto às características epidemiológicas, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Dsg1	Desmogleína 1
Dsg 3	Desmogleína 3
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
HC	Hospital das Clínicas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
iECA	Inibidores da conversão da angiotensina
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde
PF	Pênfigo foliáceo
PFE	Pênfigo foliáceo endêmico
PV	Pênfigo vulgar
P38MAPK	Proteína quinase mitógeno ativada p38
SUS	Sistema Único de Saúde
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
TALE	Termo de assentimento livre e esclarecido
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 - Considerações Iniciais.....	15
1.1 – Introdução.....	16
1.2 – Antecedentes científicos.....	19
1.2.1 - Pênfigo vulgar.....	20
1.2.1.1 – Epidemiologia.....	20
1.2.1.2 – Etiopatogênese.....	20
1.2.1.3 - Características clínicas.....	22
1.2.1.4 – Diagnóstico.....	22
1.2.1.5 – Tratamento.....	23
1.2.1.6– Prognóstico.....	25
1.2.2 - Pênfigo foliáceo endêmico.....	25
1.2.2.1 – Epidemiologia.....	25
1.2.2.2 – Histórico.....	26
1.2.2.3 – Etiopatogênese.....	27
1.2.2.4 - Características clínicas.....	29
1.2.2.5 – Diagnóstico.....	30
1.2.2.6– Tratamento.....	31
1.2.2.7 – Prognóstico.....	31
1.2.3 - Pênfigo vulgar endêmico.....	32
1.2.4 - Comorbidades associadas aos pênfigos.....	33
Referências Bibliográficas.....	34
2 – Objetivos.....	44
2.1 – Objetivo geral.....	45
2.2 – Objetivos específicos.....	45
3 – Métodos.....	46
3.1 – Desenho do estudo.....	47
3.2 – Seleção dos pacientes.....	47
3.3 – Coleta de dados.....	47
3.4 – Análise dos dados.....	48
3.5 – Pesquisa bibliográfica.....	49
3.6 – Considerações éticas.....	49

4 – Artigo científico.....	50
5 – Considerações finais.....	72
Apêndices.....	74
A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.....	74
B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – TALE para Menores de 13 a 17 Anos.....	77
C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE Responsável pelo Paciente Menor de 13 a 17 Anos.....	80
D - Cadastro no ambulatório de doenças bolhosas do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG – pênfigos.....	83
Anexos.....	86
A - Folha de aprovação do comitê de ética.....	86

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 INTRODUÇÃO

O pênfigo é um grupo de doenças bolhosas autoimunes raras, sendo que as mais comuns são o pênfigo vulgar (PV) e o pênfigo foliáceo (PF) (1,2). A primeira é a forma predominante a nível mundial, com uma incidência anual que pode variar entre 0,76 e 16,1 casos por milhão de habitantes, a depender da região geográfica avaliada. Já a segunda doença é esporádica nos Estados Unidos e Europa, com incidência anual estimada em menos de 1 caso por milhão de habitantes, mas predomina em alguns países como Brasil, Colômbia e Tunísia, onde sua prevalência pode chegar a 5% em determinadas regiões e sua incidência exceder 20 casos por milhão (2-7). Nessas regiões, o tipo de PF mais encontrado é a forma endêmica, a qual se assemelha clinicamente e histologicamente à forma clássica, entretanto apresenta características epidemiológicas peculiares, como o predomínio em faixas etárias menores, em populações de áreas rurais que habitam proximidades de rios e córregos e que são expostas a maior quantidade de picadas de insetos como os simulídeos (5,6,8-10).

Estudos brasileiros recentes têm demonstrado uma tendência de inversão na incidência entre o pênfigo foliáceo endêmico (PFE) e o PV (11,12). Historicamente, o PFE é o pênfigo mais comum no Brasil, entretanto sua incidência vem reduzindo ao longo dos anos, desde a década de 70 (7,8,12,13). O PV, por sua vez, tem se tornado mais comum e, curiosamente, tem coincidido com áreas previamente endêmicas para o PFE (14,15). Alguns trabalhos, inclusive, têm sugerido o termo PV endêmico para descrever esses novos casos, pois além da região geográfica semelhante, características como faixas etárias mais jovens acometidas pela doença também tem se aproximado àquela comumente descrita no PFE (11,15).

No estado de Minas Gerais, foram realizados alguns estudos sobre o PFE, mas não tem sido abordado o PV. Por isso, não é possível realizar estudos comparativos para confirmar se a tendência de inversão da incidência entre essas duas doenças também é vista nessa região. Entretanto, acredita-se ser de suma importância iniciar essa base de dados para permitir que trabalhos futuros sejam realizados com esse objetivo, o que permitirá um maior conhecimento dessas doenças e, por conseguinte, melhor manejo dos casos. Entender a epidemiologia e o comportamento do pênfigo também possibilitará que se entenda melhor a sua etiologia, o que é fundamental para a orientação da população de risco e dos pacientes quantos aos fatores desencadeantes e agravantes da doença.

Além de se iniciar o estudo do PV no estado, acredita-se ser relevante estudar o PFE no momento atual e comparar as suas características epidemiológicas e clínicas com o que já foi visto em anos anteriores, a fim de avaliar se está ocorrendo alguma mudança nesses perfis. Também possibilitará a comparação com os dados referentes ao PV, o que permitirá verificar se há semelhanças epidemiológicas entre essas duas doenças, assim como já foi descrito na literatura.

O Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)/ Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) é centro de referência no atendimento de pacientes com diagnóstico de pênfigo no estado e possui amostra representativa dessa população (16). Dessa forma, estudar os seus pacientes é relevante para iniciar o entendimento da doença em Minas Gerais.

1.2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Os pênfigos são um grupo de doenças bolhosas autoimunes que têm como característica principal a acantólise intraepidérmica. Sabe-se que este processo resulta da interação de autoanticorpos contra proteínas da família das caderinas, presentes nos desmossomos, responsáveis pela adesão intercelular na epiderme (3,17-19). Os principais grupos de pênfigos são o PV, de maior incidência a nível mundial, e o PF, endêmico no território brasileiro. Existem outras formas denominadas não clássicas do pênfigo, como o pênfigo por IgA, herpetiforme e paraneoplásico, que não serão abordadas neste trabalho (3,20).

1.2.1 - Pênfigo vulgar

1.2.1.1 - Epidemiologia

O PV é a forma mais frequente do pênfigo, representando cerca de 70% dos casos (2,4). A sua incidência anual é estimada em 0,75-5 casos/1.000.000 habitantes, a depender da localidade, com maior concentração entre os judeus Asquenazes e os de origem Mediterrânea (2-4,11). Estudos epidemiológicos na Europa sugerem que a incidência tende a ser maior em latitudes menores (21). Acomete ambos os sexos, entre a quarta e sexta décadas de vida (22,23).

1.2.1.2 - Etiopatogênese

A participação da imunidade humoral no processo de acantólise nos quadros de pênfigo é bem compreendida, graças à demonstração de que autoanticorpos antiepidérmicos produzidos pelos pacientes com PV e PF são deletérios à epiderme de animais experimentais – a transferência passiva desses anticorpos para ratos reproduz a doença do ponto de vista clínico, histopatológico e imunológico, permitindo concluir que os anticorpos são essenciais para a patogênese dessas doenças (6,24,25). O primeiro estudo de inoculação de soro de paciente doente em cobaia foi realizado por Lindenberg, em 1937, quando estudava o PF e estava convencido de que a doença apresentava origem viral (7).

Os pacientes com PV apresentam autoanticorpos circulantes da classe IgG4 que se ligam à porção aminoterminal da desmogleína 3 (Dsg3), nos casos da doença de acometimento exclusivamente mucoso, e das Dsg3 e desmogleína 1 (Dsg1), quando o acometimento é mucocutâneo (22,26-28). A partir desta ligação, ocorrem processos sinérgicos, provavelmente de impedimento estérico associado a sinalizações intracelulares, que levam à depleção da proteína, com perda de adesão intercelular e, por conseguinte, acantólise com formação de vesícula e/ou bolha (29,30). Ainda há, no soro dos pacientes, a presença de autoanticorpos não patogênicos IgG1 que se ligam à porção carboxiterminal das desmogleínas, sem desencadear doença (22,31-34).

Sabe-se que, além da participação da resposta imune humoral, existe resposta imunológica celular de linfócitos T CD4+ que produzem diferentes citocinas, como IL-4, IL-6 e IL17a, que estimulam uma resposta celular com desvio para Th2, repercutindo no processo doença (22,29).

A doença é mais incidente em pacientes com determinados alelos HLA, tais como HLA-DRB1*0402 (mais prevalente entre os judeus Asquenazes), HLA-DRB1*1401, HLA-DRB1*1404 e HLA-DQB1*0503 (35-38). Um estudo realizado no Brasil identificou a presença de HLA-DRB1*0402 e HLA-DBQ1*0503, além de ter verificado pela primeira vez a associação de PV com o alelo HLA-B*57 (39). Apesar disso, a correlação exata entre um determinado perfil genético com um perfil clínico específico não foi elucidada e outros genes não-HLA possivelmente também estão envolvidos, sendo o pênfigo descrito como uma doença poligênica (40,41).

Alguns fatores são associados ao desencadeamento da doença, sendo o mais citado na literatura a exposição a medicamentos, principalmente drogas com o grupo tiol, tais como a penicilamina e os inibidores da conversão da angiotensina (iECA) (41,42). Dieta rica em alho, alho-poró, cebola e cebolinha também são desencadeantes relatados (41,43). A gestação pode se associar à piora do quadro ou mesmo induzir ao início da manifestação clínica da doença, o que pode ocorrer devido à alteração no equilíbrio Th1:Th2 em direção à Th2 (41,44). Outros desencadeantes citados pela

literatura são a radiação ultravioleta (UV), o estresse emocional e o contato com pesticidas (41,45-48).

1.2.1.3 - Características clínicas

O PV se inicia na mucosa oral em 70% dos casos, podendo acometer em menor proporção outras mucosas como a genital, ocular e do trato respiratório superior (2,19,49,50). Manifesta-se como erosões dolorosas, devido a fragilidade das bolhas, que não se curam sozinhas (19). As lesões podem se manter restritas às mucosas ou se disseminarem para a pele, onde acometem, principalmente, couro cabeludo, face e tronco superior. Apresenta uma variante rara (menos de 5% dos casos) chamada de pêfigo vegetante, caracterizada por placas hiperkeratóticas localizadas nas áreas intertriginosas, como axilas, região inguinal e anogenital (19,22). O sinal de Nikolsky, que consiste no descolamento da epiderme quando se aplica uma pressão tangente à pele perilesional, é positivo quando a doença está ativa.

A pele do indivíduo adulto apresenta Dsg1 distribuída em toda a extensão da epiderme, com predomínio nas camadas superficiais, enquanto a Dsg3 ocorre apenas nas camadas inferiores – por isso ocorre acometimento da pele apenas quando se inicia uma resposta autoimune direcionada à Dsg1. Já na mucosa, existe a expressão de ambas as desmogleínas, mas há predomínio da Dsg3, o que justifica o fato da mucosa ser a topografia acometida na fase inicial da doença na maioria dos casos, quando há expressão apenas de anticorpos anti-Dsg3 (29,51,52). Nos fetos, por sua vez, ocorre, principalmente, a expressão de Dsg3 em toda a extensão da pele e, por esse motivo, em gestantes com PV, pode haver formação de bolhas no neonato – o que não é visto no PF (7,53,54).

Como diagnósticos diferenciais, podem ser citados, quando lesões orais, aftas recorrentes, gengivostomatite herpética, líquen plano oral, pêfigo paraneoplásico ou de mucosas; se lesões cutâneas, pêfigo foliáceo, pêfigoide bolhoso, doença por IgA linear, eritema polimorfo, doença de Grover e pêfigo familiar benigno (29,55).

1.2.1.4 - Diagnóstico

Para o diagnóstico dos PF e PV, de uma forma geral, a literatura relata ser importante a associação de dados clínicos, histopatológicos e sorológicos.

Na análise histopatológica do PV, há perda de adesão intraepidérmica suprabasal, podendo ser vista camada única de células basais aderidas à junção dermoepidérmica, descritas como em “padrão de lápide” (2,29,55). O infiltrado inflamatório é composto por neutrófilos e eosinófilos, podendo ser vistas também células acantolíticas, arredondadas. Na variante vegetante, associa-se hiperacantose e papilomatose (2,3,56).

A imunofluorescência direta revela fluorescência por IgG e/ou C3 em padrão de “favo de mel” intraepidérmico. Pode também haver detecção de anticorpos IgA e IgE em alguns casos (29,55).

Na imunofluorescência indireta, realizada em pele humana ou esôfago de macaco, observa-se a presença de autoanticorpos séricos contra antígenos desmossômicos, no mesmo padrão intercelular intraepidérmico de fluorescência, de forma semiquantitativa, o que torna possível associar o título sérico dos anticorpos com a atividade clínica da doença (2,29,49).

É disponível, ainda, o método ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), com alta sensibilidade e especificidade, cujo resultado é quantitativo e se associa melhor à atividade da doença, sendo possível monitorar melhora e ocorrência de recidivas. A correlação entre níveis de anticorpos circulantes e a clínica do paciente parece ser mais sensível para anti-Dsg1 do que para anti-Dsg3 e os níveis séricos do anti-Dsg1 apresentam alto valor preditivo positivo para recaída, enquanto a persistência de níveis aumentados de anti-Dsg3 não necessariamente está associada à ocorrência desta (41,57,58). Pode apresentar resultados falso positivos em casos de síndrome da pele escaldada estafilocócica, necrólise epidérmica tóxica e queimadura (59-61).

1.2.1.5 - Tratamento

O objetivo do tratamento é o controle da atividade da doença, o que significa evitar novas lesões bolhosas e permitir o início do processo de reepitelização das já existentes (49,62).

O PV é uma doença com alto potencial de morbimortalidade e, por isso, o tratamento de primeira linha é baseado no uso de corticosteroides sistêmicos – apesar de atuarem de forma pouco específica, são eficazes na imunossupressão e apresentam rápido início de ação (29,49). A dose varia de acordo com a gravidade clínica entre 0,5 a 1,5mg/kg/dia de prednisona, sendo aconselhado não ultrapassar esta dose máxima devido ao risco de infecção e sepse aumentar significativamente. Pode ser considerada a pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia ou dexametasona 300mg/dia intravenosa por três dias consecutivos nos casos refratários à corticoterapia oral (49,58).

As medicações adjuvantes podem ser indicadas nos casos inicialmente mais graves, se houver contraindicações ao uso prolongado e de doses altas de corticosteroides, se ocorrer refratariedade à corticoterapia ou naqueles casos que evoluem com recaída durante a retirada gradual do corticoide. Podem, ainda, ser indicadas para manutenção dos casos já controlados, a fim de se evitar recidivas. As mais citadas na literatura são a azatioprina e o micofenolato de mofetila, consideradas poupadoras de corticoides de primeira linha. Nos casos refratários a elas, podem ser utilizados ciclofosfamida oral ou intravenosa, imunoglobulina humana intravenosa, plasmáfêrese/imunoadsorção e/ou rituximabe. Este último apresenta vários estudos com resultados promissores e já é defendido, por alguns autores, como primeira linha no tratamento de PV moderado a grave, em associação aos corticosteroides. A dapsona pode ser indicada nos casos leves, como PV mucoso com lesões limitadas na mucosa oral e PV mucocutâneo com acometimento de menos de 1% da superfície corpórea. Além destes, também há relatos do uso do metotrexato e biológicos anti-fator de necrose tumoral (TNF), com resultados conflitantes na literatura (49,58).

Associado ao tratamento sistêmico, recomenda-se a terapia tópica, com o objetivo de reduzir o incômodo e prevenir infecções secundárias. São indicados o uso de corticoides em creme/pomada ou intralesionais, inibidores de calcineurina em lesões

da face, antibióticos e, nos casos de acometimento extenso, soluções antissépticas de permanganato de potássio ou clorexidina (49,58).

É importante que se oriente o paciente e familiares sobre a cronicidade da doença, prognóstico, sinais de recaída, efeitos colaterais do tratamento, além de orientar evitar possíveis fatores desencadeantes como medicações, traumas físicos e radiação UV; não há evidências na literatura de que sejam necessárias restrições alimentares (58).

1.2.1.6 - Prognóstico

O PV apresentou, no passado, altas taxas de mortalidade. Após o início do uso da corticoterapia, estas taxas apresentaram redução dramática de 75% para 30%, no início da década de 1950, e para 5,9%, com a introdução das medicações imunossupressoras adjuvantes (63). A mortalidade ainda é cerca de três vezes maior do que na população geral, devido, principalmente, a quadros de infecção e efeitos colaterais das medicações utilizadas, principalmente os corticoides por longo prazo. Estudos prévios revelam taxas aumentadas de pneumonia, sepse e doença cardiovascular, sendo as infecções as mais envolvidas nos casos de óbito (64,65).

A remissão completa da doença pode ser vista, após tratamento por tempo adequado, em cerca de 38%, 50% e 75% após três, cinco e 10 anos do diagnóstico, respectivamente. Entretanto, contraindica-se a suspensão prematura do tratamento e este deve ser mantido por pelo menos um ano (49).

1.2.2 - Pênfigo foliáceo endêmico

1.2.2.1 - Epidemiologia

O PF apresenta duas formas distintas do ponto de vista epidemiológico: uma forma clássica, ou de Cazenave, e uma forma endêmica, o PFE, prevalente em regiões geográficas focais como Colômbia, Tunísia e Brasil, este último sendo o país de maior incidência e onde a doença também é denominada fogo selvagem (5,7). A forma clássica ocorre mais em adultos entre 40 e 60 anos, sem predileção por sexo ou etnia,

em regiões como Estados Unidos e Europa, enquanto a forma endêmica, no Brasil, tem predileção por adultos jovens entre a segunda e terceira décadas de vida, que residem ou trabalham em áreas rurais de ocupação recente, também sem predileção por gênero ou raça (3,6,19,66).

A prevalência estimada do PFE no estado de Minas Gerais, em dissertação de mestrado em 2008, é de 1,22 casos para cada 100mil habitantes, o que ainda configura esta doença como endêmica na região (16).

O PFE é descrito como a única doença autoimune e endêmica e essa forma epidemiológica será abordada nesta revisão da literatura (7).

1.2.2.2 - Histórico

O primeiro caso descrito de PFE foi no Brasil, em 1903, em tese que descrevia casos da doença observados no estado de São Paulo (Paes Leme, 1903 *apud* Campbell, 2001). Em Minas Gerais, os primeiros casos foram relatados durante um congresso em Belo Horizonte, em 1912 (Aleixo, 1912 *apud* Campbell, 2001).

A distribuição geográfica da doença no país é dinâmica. Concentrava-se na região de São Paulo e Minas Gerais na primeira metade do século XX e, de acordo com a urbanização, houve queda no número de casos nestes locais e deslocamento para a região centro-oeste do país e norte do Paraná. Simultaneamente ao surgimento dos grandes focos, foram construídos hospitais exclusivos ao atendimento de PFE, como o Hospital Adhemar de Barros, inaugurado em 1940 em São Paulo, o Hospital do Pênfigo de Goiânia, em 1952 e o Hospital Mato-Grossense Adventista do Pênfigo, em Campo Grande, no mesmo ano – os quais se tornaram importantes centros de estudo da doença (7,68). Exemplo disto foi um estudo realizado em Goiás, entre os anos 1952 e 1970, em que foram avaliados 2663 pacientes, com resultados importantes do ponto de vista epidemiológico, como o achado de 60% dos casos entre 10 e 40 anos e 18% de casos familiares (68).

A partir da metade da década de 1970, iniciou-se uma fase de declínio da endemia no país, refletida na redução da quantidade de publicações na área, com quase desaparecimento dos casos em São Paulo e norte do Paraná e manutenção de poucos casos na região centro-oeste do país, de forma estável. Essa trajetória da doença no Brasil, de ascensão seguida de queda nos focos endêmicos, coincide com o desbravamento e ocupação dessas regiões, seguidas pelo processo de urbanização (7,69).

Em Minas Gerais, apesar de não ter sido construído hospital específico para o atendimento de pênfigo, foram realizados levantamentos epidemiológicos da doença em trabalhos apresentados à Faculdade de Medicina da UFMG em 1927 e 1945, por Orsini de Castro, em 1990, por Sousa, e em 2008, por Pimentel. Estes estudos evidenciaram a mesma tendência observada no restante do país – aumento no registro de casos de 107 para 478 entre os dois primeiros estudos, com posterior redução dos casos para 318, em 1990, e para 256, em 2008 (16,70-72). Apesar de se observar uma diminuição da prevalência de PFE em Minas Gerais, este índice ainda é considerado muito acima do esperado para áreas não endêmicas (16).

1.2.2.3 - Etiopatogênese

O PFE ainda tem a sua patogênese não totalmente compreendida, mas acredita-se haver uma associação entre fatores ambientais e genéticos, levando à perda da tolerância imunológica e, por conseguinte, à auto-imunidade (13,67,73,74).

Sabe-se que ocorre a interação de autoanticorpos patogênicos IgG4 com porções aminoterminais dos ectodomínios EC1 e EC2 da Dsg1. A partir desta ligação, ocorre a fosforilação da proteína quinase mitógeno ativada p38 (p38MAPK), responsável pela organização dos filamentos intermediários da célula, o que provavelmente leva à apoptose do queratinócito. Além disso, como mecanismo da acantólise, também é relatado o provável impedimento estérico decorrente da interação entre antígeno e anticorpo (22,29,75).

Nos pacientes doentes e indivíduos saudáveis de áreas endêmicas, existem autoanticorpos IgG1 não patogênicos que se dirigem contra o ectodomínio EC5 da Dsg1, sem desencadear doença - provavelmente produzidos sob algum estímulo ambiental crônico. O processo de conversão desses autoanticorpos em patogênicos é denominado *epitope spreading* (expansão de epítomos) e parece ocorrer apenas nos indivíduos geneticamente susceptíveis, sendo importante para a patogênese da doença (22,67,76).

Além da imunidade humoral, também há evidências da participação da resposta imune celular, a qual envolve a proliferação de linfócitos T antígeno-específica, com produção de citocinas Th2-like, como IL-4, IL-5 e IL-6, que reagem contra o HLA-DR (7,67).

A participação de fatores ambientais no desencadeamento da doença é bastante relatada na literatura há anos. Diaz *et al.* (1989) defendem que a doença não se associa à raça ou etnia, mas aos locais de residência e de atividades laborativas dos indivíduos – ambiente rural e atividades de ocupação florestal, como agricultura e construção de rodovias (6). Outros fatores ambientais associados ao PFE são residências com condições sanitárias precárias e próximas a rios ou córregos, sazonalidade dos casos com pico de incidência ao final de estações chuvosas (quando a quantidade de insetos é maior) e distribuição do mosquito *Simulium nigrimanum* (popularmente conhecido como borrachudo) coincidente com as áreas endêmicas (3,6,8,67). Além dos simúlideos, insetos possivelmente associados são os pernilongos, barbeiros, carrapatos e percevejos (68,77-82).

Doentes que saem da zona rural para realizarem tratamento na cidade tendem a ter melhor controle da doença, enquanto aqueles que se mantêm nas regiões endêmicas, ou retornam a elas, apresentam doença de mais difícil controle (6). Além disso, a ocorrência de casos familiares, a alta incidência da doença em crianças e adultos jovens e a coincidência dos focos com regiões endêmicas para doença de Chagas e leishmaniose também indicam a importância do ambiente na patogênese do PFE (8,77,80-82).

Os casos familiares de PFE são relatos comuns na literatura e, dentre eles, cerca de 93% ocorrem em membros da família geneticamente relacionados, o que ressalta a importância da genética associada aos fatores ambientais. São citados como associados à ocorrência do PFE os alelos HLA-DRB1*0404, *1402 e *1406, com um risco relativo para a doença de 14 (67,73).

As medicações são fatores desencadeantes bem conhecidos de PF. É fundamental interrogar os pacientes quanto ao uso de drogas como penicilamina e iECA, de forma semelhante ao PV, além de outras que apresentam o grupo tiol na sua composição química ou são metabolizadas neste composto. A suspensão da medicação pode levar à remissão da doença, mas em alguns casos ela pode persistir (66,83).

Outro fator desencadeante e agravante bem documentado na literatura é a radiação UV (66,84-86). Há alguns estudos que sugerem, ainda, a exposição ao mercúrio e à dejetos de barragens de mineração como possível fator associado à doença (87-89).

1.2.2.4 - Características clínicas

A manifestação clínica de vesícula ou bolha muitas vezes não é vista, devido a superficialidade e efemeridade das lesões. Por isso, o quadro se manifesta, principalmente, por erosões e placas eritematosas a hipercrômicas e escamocrostosas, principalmente nas áreas seboreicas como couro cabeludo, face e tronco superior (5,6,19). Geralmente iniciam no tronco e, na maioria dos casos, se instalam de forma lenta e gradual, evoluindo ao longo de semanas a meses. Podem se associar às lesões, queixas de prurido e queimação e não ocorre o acometimento de mucosas (6,7,66,67). Assim como no PV, em doença ativa é possível verificar o sinal de Nikolsky positivo na pele perilesional (5,66,90).

São reconhecidas duas formas clínicas: localizada/frustra, em que as lesões se restringem às áreas seboreicas, geralmente como placas escamocrostosas recorrentes na face e tronco superior; e generalizada, em que acomete também tronco e membros. Esta última é dividida em forma bolhosa-esfoliativa ou bolhosa-invasiva, de curso agudo e agressivo em que predominam bolhas de distribuição extensa,

podendo ser acompanhadas de sintomas sistêmicos e infecções secundárias como impetigo, herpes simples, papilomavírus humano e escabiose; forma eritrodérmica, quando evolui para o acometimento de quase a totalidade da superfície cutânea; e forma ceratótica, quando predominam placas e nódulos ceratóticos, semelhantes aos apresentados na evolução crônica. Por fim, ainda é descrito uma forma hiperpigmentada, que pode ser vista como indicadora de remissão e cura do PFE, já descrita por dermatologistas brasileiros como “aurora da cura” e que pode acometer áreas com lesões prévias ou poupadas (5,6,66,67).

Algumas formas clínicas relatadas como variantes do PF são o pênfigo eritematoso, induzido por drogas, PFE tinea imbricata-símile e pênfigo umbilical (66,67).

1.2.2.5 - Diagnóstico

A histopatologia revela bolhas a nível subcórneo, principalmente na camada granulosa ou próxima a ela, podendo haver infiltrado eosinofílico. Na derme, pode haver células inflamatórias mistas, como neutrófilos e eosinófilos – estes predominam nos casos de PF induzido por drogas. Nas lesões crônicas, mais verrucosas, é possível observar acantose, hiperkeratose, parakeratose e papilomatose. Nas lesões hiperpigmentadas e na fase de remissão da doença, pode ocorrer proliferação melanocítica na epiderme e incontinência pigmentar na derme superior (3,6,49,66).

A imunofluorescência direta de pele perilesional revela fluorescência intraepidérmica intercelular no padrão em “favo de mel” – idêntico ao do PV (5,6,66).

A imunofluorescência indireta pode ser realizada a partir de diferentes substratos, os quais influenciam na sensibilidade do exame, sendo a pele humana normal o melhor deles. São encontrados anticorpos circulantes em todos os pacientes acometidos, havendo boa correlação dos títulos desses auto anticorpos com a gravidade e extensão da doença. Assim como a imunofluorescência direta, este exame também não permite a distinção entre PF e PV (5-7,49,66,91).

O método ELISA, uma vez que permite medir os anticorpos de forma quantitativa, também pode ser usado no PF para monitorar atividade da doença, resposta a tratamento e risco de recidiva (5,7,19,66).

1.2.2.6 - Tratamento

É importante iniciar o tratamento do PF a partir do diagnóstico, mesmo nos casos leves, a fim de se evitar a progressão da doença. Nos casos mais brandos, podem ser utilizados apenas os corticosteroides tópicos (ou intralesionais) e a dapsona, se necessário. Se refratário ou nos casos moderados a graves, utilizam-se corticosteroides sistêmicos, como a prednisona, com doses que podem variar de 0,25 a 1,0 mg/kg/dia, a depender da gravidade do quadro. Nestes casos também é indicada a associação precoce das medicações adjuvantes como azatioprina, micofenolato de mofetila ou metotrexato, a fim de se evitar os efeitos adversos secundários ao uso prolongado do corticosteroide. Nos casos mais graves, refratários e de difícil controle, pode ser avaliado o uso de ciclofosfamida, rituximabe e/ou imunoglobulina endovenosa (49,83,92,93).

A descontinuação do tratamento deve ser baseada na clínica do paciente, mas podem ser associados dados sorológicos. A suspensão dos adjuvantes é recomendada após cerca de seis a 12 meses da retirada completa do corticoide (49).

1.2.2.7 - Prognóstico

O PF apresenta melhor prognóstico que o PV, com evolução mais benigna e crônica, com tendência a persistir por meses a anos (94). Pode haver remissão espontânea em até 20% dos casos, tanto nas formas localizadas quanto nas generalizadas (3,6). Após tratamento, cerca de 50% atingem a remissão (49).

Estudo realizado por Kridin *et al.* (2017), com base populacional em Israel, observou que em uma amostra de 30 pacientes com diagnóstico de PF, a taxa de mortalidade não é maior que o da população geral, de acordo com sexo e idade (94).

Na era anterior aos corticosteroides, eram relatadas na literatura algumas possíveis complicações não explicadas do ponto de vista patogênico, como crescimento infantil prejudicado, azoospermia em adultos que apresentavam a doença desde a infância e mudanças na personalidade, tornando os pacientes mais quietos e introvertidos (6,67).

1.2.3 - Pênfigo vulgar endêmico

A incidência de PV nas regiões sudeste e centro-oeste do Brasil, áreas consideradas endêmicas para PFE, tem apresentado uma tendência de aumento, conforme demonstrado pela literatura recente (3,11,14).

Um estudo publicado por Rocha-Alvarez *et al.* (2007) evidenciou a existência de indivíduos com clínica, histologia e sorologia sugestivas de PV, mas epidemiologia compatível com PFE – oito adultos jovens residentes em áreas sabidamente endêmicas para esta doença (um da região norte de Minas Gerais e os demais do estado de Goiás). Estes pesquisadores concluíram que estavam diante de uma forma rara de PV endêmico, utilizando este termo pela primeira vez na literatura. Sugeriram que uma população que vive sob risco de desenvolver PFE, pode também estar sob risco de desenvolver PV endêmico (15).

Em consonância a este estudo, Gonçalves *et al.* (2011), em um trabalho elaborado em Ribeirão Preto, observaram tendência de queda na idade mínima de acometimento do PV. Evidenciaram, ainda, uma inversão das incidências anuais dos pênfigos, com as linhas de tendência da série de PF decrescente e crescimento das de PV – para pacientes procedentes de região endêmica para PFE (11). De forma semelhante, Celere *et al.* (2017) afirmaram ser o PV a forma atualmente predominante na região nordeste do estado de SP, antes foco conhecido de PFE, descrevendo o PV nesta região como endêmica (14).

A literatura relata ser possível ocorrer transição entre PV e PF, sendo a maioria descrita como pacientes com PV que, após um longo período de remissão,

apresentam recaída com quadro clínico e histopatológico compatível com PF; entretanto, este evento é raro (29,62,95).

1.2.4 - Comorbidades associadas aos pênfigos

O reconhecimento e manejo das comorbidades nos pacientes com pênfigo são fundamentais para a redução da morbimortalidade associada a essa doença. Sugere-se, inclusive, que as comorbidades do pênfigo, e não a doença em si, sejam as responsáveis pela maior mortalidade neste grupo. Entretanto, estudos sobre essas comorbidades são poucos e possuem dados conflitantes, devido a amostras pequenas e poder estatístico insuficiente (3,65).

Algumas comorbidades citadas na literatura são doenças cardiovasculares, *diabetes melitus* tipo 2 e dislipidemia, doenças autoimunes como tireoidites e doenças inflamatórias intestinais, infecções, efeitos adversos pela corticoterapia prolongada como perda da densidade mineral óssea e insuficiência adrenal, entre outros (65,96-100).

As doenças cardiovasculares são associadas ao pênfigo, mas o motivo permanece obscuro, podendo se justificar pela inflamação crônica ou pelo uso prolongado dos corticosteroides (65,96-98). Um estudo realizado com 130 pacientes na Romênia (22 pacientes com PF e o restante com PV) revelou que as comorbidades cardiovasculares, principalmente doença arterial coronariana e arritmias, são fatores de risco fortemente associados à mortalidade no pênfigo e, por conseguinte, é fundamental abordar estas doenças a fim de se reduzir a mortalidade nesses pacientes (98).

As infecções ocorrem com maior frequência nos indivíduos jovens e adultos, provavelmente associadas ao uso crônico da corticoterapia, à desregulação do sistema imunológico e ao comprometimento da barreira cutânea (65,101-103). É importante reconhecê-las e tratá-las prontamente, visto que são causas evitáveis de morbimortalidade.

Estudo robusto realizado nos Estados Unidos, com dados de 1185 pacientes hospitalizados com diagnóstico primário e 5221 com diagnóstico secundário de pênfigo (sem distinção entre PV e PF) entre os anos de 2002 e 2012, observou como principais comorbidades a síndrome de Cushing, insuficiência adrenal, miastenia, mucosite, infecção herpética, infecção fúngica, insônia e hidradenite supurativa. Entre as malignidades, foram vistos leucemia e linfoma não-Hodgkin (65).

Doenças psiquiátricas e neurológicas também são importantes no manejo do paciente com pênfigo. Um estudo indiano, realizado entre 2007 e 2008 com 212 pacientes, identificou em 157 deles (73,7%) a possibilidade de um distúrbio psiquiátrico (104). Possíveis razões citadas para esta alta prevalência são a desfiguração e estigma social, uso frequente dos corticoides e associação à insônia causada pelo incômodo noturno com as lesões, que podem apresentar prurido e/ou queimação (65,104). Também é citado na literatura associação do pênfigo com transtorno bipolar, esquizofrenia e doenças neurológicas como demência, doença de Parkinson e epilepsia (105-107).

Pacientes com pênfigo devem ter acompanhamento dermatológico regular, além de uma assistência multidisciplinar de qualidade, a fim de se garantir o reconhecimento e tratamento precoce das inúmeras possíveis comorbidades. Além disso, tratamentos mais seguros devem ser estudados para um cuidado com menor iatrogenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264-78.
2. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*. 2011;29(4):432-6.
3. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255-70.
4. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol*. 1995;104(2):302-5.

5. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):638-50.
6. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(4):657-69.
7. Campbell I, Cunha P, Rocha R, Reis V, Hans Filho G, Friedman H et al. Pênfigo foliáceo endêmico/fogo selvagem. *An Bras Dermatol*. 2001;76(1):13-33.
8. Diaz LA, Prisyanyh P, Qaqish B, Temple BR, Aoki V, Hans-Filho G et al. A *Lutzomyia longipalps* Salivary Protein Induces Cross-Reactive Antibodies to Pemphigus Autoantigen Desmoglein 1. *J Invest Dermatol*. 2020;140(12):2332-42.
9. Beutner EH, Prigenzi LS, Hale W, Leme Cde A, Bier OG. Immunofluorescent studies of autoantibodies to intercellular areas of epithelia in Brazilian pemphigus foliaceus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1968;127(1):81-6.
10. Pupo JA. Aspectos originais do pênfigo foliáceo no Brasil. *An Bras Dermatol*. 1971;46(1):53.
11. Gonçalves GA, Brito MM, Salathiel AM, Ferraz TS, Alves D, Roselino AM. Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: analysis of a 21-year historical series. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1109-12.
12. Pires CA, Viana VB, Araújo FC, Müller SF, Oliveira MS, Carneiro FR. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(4):556-61.
13. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiology studies. *J Invest Dermatol*. 1989;92(1):4-12.
14. Celere BS, Vernal S, Brochado MJF, Segura-Muñoz SI, Roselino AM. Geographical foci and epidemiological changes of pemphigus vulgaris in four decades in Southeastern Brazil. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1494-6.
15. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, Campbell I, Aoki V, Rivitti EA et al. Endemic pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):895-9.
16. Pimentel LCF. Perfil sociodemográfico e distribuição dos casos de pênfigo foliáceo endêmico nas diferentes regiões do estado de Minas Gerais, no período de 2005 a 2006. Belo Horizonte. Dissertação [Mestrado em Clínica Médica] – Faculdade de Medicina da UFMG; 2008.

17. Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, Ishiko A et al. Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies Against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol.* 2011;179(2):795-806.
18. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(7):703–7
19. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet.* 2005;366(9479):61–73
20. Porro AM, Caetano LV, Maehara LS, Enokihara MM. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(1):96-106.
21. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A379–82.
22. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentations and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):1-25.
23. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(10):844-56.
24. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med.* 1982;306(20):1189–96.
25. Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, Castro RM, Labib RS, Takahashi Y et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol.* 1985;85(6):538-41.
26. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, Cirillo N, Dmochowski M, Alonso AE et al. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol.* 2016;25(11).
27. Nguyen VT, Ndoeye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Grando SA. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest.* 2000;106(12):1467–79.
28. Nguyen VT, Lee TX, Ndoeye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Dahl M V et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. *Arch Dermatol.* 1998;134(8):971–80.
29. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17026.
30. Waschke J, Spindler V. Desmosomes and extradesmosomal adhesive signaling contacts in pemphigus. *Med Res Rev.* 2014;34(6):1127–45.

31. Belloni-Fortina A, Faggion D, Pigozzi B, Peserico A, Bordignon M, Baldo V et al. Detection of autoantibodies against recombinant desmoglein 1 and 3 molecules in patients with pemphigus vulgaris: correlation with disease extent at the time of diagnosis and during follow-up. *Clin Dev Immunol.* 2009;2009:187864.
32. Kamiya K, Aoyama Y, Shirafuji Y, Hamada T, Morizane S, Fujii K et al. Detection of antibodies against the non-calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris and their pathogenic significance. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):252–61.
33. Payne AS, Ishii K, Kacir S, Lin C, Li H, Hanakawa Y et al. Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display. *J Clin Invest.* 2005;115(4):888–99.
34. Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T et al. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. *J Immunol.* 2003;170(4):2170–8.
35. Lee E, Lendas KA, Chow S, Pirani Y, Gordon D, Dionisio R et al. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol.* 2006;67(1–2):125–39.
36. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun.* 2000;15(1):67–73.
37. Lombardi ML, Mercurio O, Tecame G, Fusco C, Ruocco V, Salerno A et al. Molecular analysis of HLA DRB1 and DQB1 in Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1996;47(3):228–30.
38. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, Vacca A, Mulargia M, Arras M, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1996;48(6):662–7.
39. Gil JM, Weber R, Rosales CB, Rodrigues H, Sennes LU, Kalil J, et al. Study of the association between human leukocyte antigens (HLA) and pemphigus vulgaris in Brazilian patients. *Int J Dermatol.* 2017;56(5):557–62.
40. Sinha AA. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):381-91.
41. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res.* 2018;10(2):95-106.
42. Ghaedi F, Etesami I, Aryanian Z, Kalantari Y, Goodarzi A, Teymourpour A et al. Drug-induced pemphigus: A systematic review of 170 patients. *Int Immunopharmacol.* 2021;92:107299.

43. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: Does a link exist? *Int J Dermatol*. 2001;40(3):161–3.
44. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Aghabagheri A, Ali Mortazavizadeh SM, Barzegari M et al. Pemphigus and pregnancy: A 23-year experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(4):534.
45. Fryer EJ, Lebwohl M. Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UVA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):651–3.
46. Reis VMS, Toledo RP, Lopez A, Diaz LA, Martins JEC. UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):571–6.
47. Morell-Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, Hachulla E, Hatron PY et al. Stressful life events and pemphigus. *Dermatology*. 2008;216(2):104–8.
48. Gaido K, Dohme L, Wang F, Chen I, Blankvoort B, Ramamoorthy K et al. Comparative estrogenic activity of wine extracts and organochlorine pesticide residues in food. *Environ Health Perspect*. 1998;106(Suppl. 6):1347–51.
49. Porro AM, Han Filho G, Santi CG. Consenso sobre tratamento de dermatoses bolhosas autoimunes: pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo – Sociedade Brasileira de Dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):20–32.
50. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine JD. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol*. 2016;34(2):205–13.
51. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1800–10.
52. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2 Suppl.):244–52.
53. Rocha-Alvarez R, Friedman H, Campbell IT, Souza-Aguiar L, Martins-Castro R, Diaz LA. Pregnant women with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) give birth to disease-free babies. *J Invest Dermatol*. 1992;99(1):78–82.
54. Wu H, Wang ZH, Yan A, Lyle S, Fakharzadeh S, Wahl JK et al. Protection against pemphigus foliaceus by desmoglein 3 in neonates. *N Engl J Med*. 2000;343(1):31–5.
55. Venugopal SS, Murrel DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):373–80.

56. Ahmed AR, Blose DA. Pemphigus vegetans: Neumann type and Hallopeau type. *Int J Dermatol.* 1984;23(2):135–41.
57. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):529–35.
58. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):575-585.
59. Anzai H, Stanley JR, Amagai M. Production of low titers of anti-desmoglein 1 IgG autoantibodies in some patients with staphylococcal scalded skin syndrome. *J Invest Dermatol.* 2006;126(9):2139–41.
60. Ahmed AR, Workman S. Anti-intercellular substance antibodies. Presence in serum samples of 14 patients without pemphigus. *Arch Dermatol.* 1983;119(1):17-21.
61. Thivolet J, Beyvin AJ. [Immunofluorescence studies of serum autoantibodies with respect to the constituents of the epidermis of burned patients]. *Experientia.* 1968;24(9):945–6.
62. Kimoto M, Ohyama M, Hata Y, Amagai M, Nishikawa T. A case of pemphigus foliaceus which occurred after five years of remission from pemphigus vulgaris. *Dermatology.* 2001;203(2):174–6.
63. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol.* 1996;132(2):203-12.
64. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337(7662):a180.
65. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JI. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1290–8.
66. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011; 29(3):405-12.
67. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA; Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2015;42(1):18-26.
68. Auad A. Pênfigo Foliáceo Sul-Americano no Estado de Goiás. *Rev Pat Trop.* 1972;2:293-346.

69. Silvestre MC, Netto JCA. Endemic pemphigus foliaceus: social and demographical characteristics and incidence in the microregions of Goiás, based on patients seen at the Tropical Diseases Hospital, Goiania-Goiás. *An Bras Dermatol.* 2005;80(3):261-66.
70. Castro, OO. Aspectos epidemiológicos e clínicos do pêfingo foliáceo em Minas Gerais. Belo Horizonte. Tese de Concurso à Cadeira de Dermatologia e Sifilografia - Faculdade de Medicina da UFMG; 1945.
71. Castro, OO. Contribuição ao estudo do pêfingo foliáceo. Belo Horizonte. Tese de Livre Docência - Faculdade de Medicina da UFMG; 1927.
72. Sousa, MSLA. Aspectos epidemiológicos do pêfingo foliáceo endêmico no estado de Minas Gerais, no período de 1985 a 1987. Belo Horizonte. Tese de Mestrado em Dermatologia - Faculdade de Medicina da UFMG; 1990.
73. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens.* 1997;49(1):35–40.
74. Empinotti JC, Diaz LA, Martins CR, Rivitti EA, Sampaio SAP, Lombardi C et al. Endemic pemphigus foliaceus in western Parana, Brazil (1976-1988). *Br J Dermatol.* 1990;123(4):431–7.
75. Lee HE, Berkowitz P, Jolly PS, Diaz LA, Chua MP, Rubenstein DS. Biphasic activation of p38MAPK suggests that apoptosis is a downstream event in pemphigus acantholysis. *J Biol Chem.* 2009;284(18):12524–32.
76. Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA. The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem). *J Exp Med.* 2003;197(11):1501–10.
77. Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, Hans-Filho G, Eaton DP, Warren SJP et al. Environmental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2004;9(1):34–40.
78. Diaz LA, Arteaga LA, Hilario-Vargas J, Valenzuela JG, Li N, Warren S et al. Anti-desmoglein-1 antibodies in onchocerciasis, leishmaniasis and chagas disease suggest a possible etiological link to fogo selvagem. *J Invest Dermatol.* 2004;123(6):1045–51.
79. Sousa JX, Diaz LA, Eaton DP, Hans-Filho G, De Freitas EL, Delgado L et al. Profile of *Trypanosoma cruzi* reactivity in a population at high risk for endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(4):675–80.

80. Ribeiro JMC, Valenzuela JG, Pham VM, Kleeman L, Barbian KD, Favreau AJ et al. An insight into the sialotranscriptome of *Simulium nigrimanum*, a black fly associated with fogo selvagem in South America. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(6):1060–75.
81. Assumpção TCF, Eaton DP, Pham VM, Francischetti IMB, Aoki V, Hans-Filho G, et al. An insight into the sialotranscriptome of *Triatoma matogrossensis*, a kissing bug associated with fogo selvagem in South America. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(6):1005–14.
82. Qian Y, Jeong JS, Maldonado M, Valenzuela JG, Gomes R, Teixeira C et al. Cutting edge: Brazilian pemphigus foliaceus anti-desmoglein 1 autoantibodies cross-react with sand fly salivary LJM11 antigen. *J Immunol.* 2012;189(4):1535–9.
83. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* 1998;16(3):393-7.
84. Perry HO. Pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol.* 1961;83:52-72.
85. Cram DL, Winkelmann RK. Ultraviolet-induced acantholysis in pemphigus. 1965;92(1):7-13.
86. Low GJ, Keeling JH. Ionizing radiation-induced pemphigus. Case presentations and literature review. *Arch Dermatol.* 1990;126(10):1319-23.
87. Abréu Vélez AM, Warfvinge G, Herrera WL, Abréu Vélez CE, Montoya MF, Hardy DM, et al. Detection of mercury and other undetermined materials in skin biopsies of endemic pemphigus foliaceus. *Am J Dermatopathol.* 2003;25(5):384–91.
88. Robledo MA. Chronic methyl mercury poisoning may trigger endemic pemphigus foliaceus “ fogo selvagem.” *Med Hypotheses.* 2012;78(1):60–6.
89. Bezerra OMPA, Galvão MAM, Silva DJ, Brito CRL, Rossini MCS, Gonçalves PMS, et al. Pênfigo Foliáceo Endêmico (Fogo Selvagem) e sua associação com fatores ambientais e ocupacionais em Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Colet.* 2017 Jul 10;25(2):225–32.
90. Juneja M. Nikolskiy’s sign revisited. *J Oral Sci.* 2008;50(2):213–4.
91. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2001;142(6):1135-9.
92. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filho GH et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: A paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;31(4):311–24.

93. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):859–77.
94. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(9):1095–1099.
95. España A, Koga H, Suárez-Fernández R, Ohata C, Ishii N, Irrazaval I, et al. Antibodies to the amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol.* 2014;24(2):174–9.
96. Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of metabolic syndrome and its components in a Brazilian sample of Pemphigus patients. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):752–6.
97. Jain R, Bali H, Sharma VK, Kumar B. Cardiovascular effects of corticosteroid pulse therapy: A prospective controlled study on pemphigus patients. *Int J Dermatol.* 2005;44(4):285–8.
98. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:48.
99. Kavala M, Kural E, Kocaturk E, Zindanci I, Turkoglu Z, Can B. The evaluation of thyroid diseases in patients with pemphigus vulgaris. *Sci World J.* 2012;2012:146897.
100. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):729-38.
101. Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH. Pemphigus and associated comorbidities: A cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(6):593–9.
102. Esmaili N, Mortazavi H, Noormohammadpour P, Boreiri M, Soori T, Vasheghani Farahani I et al. Pemphigus vulgaris and infections: a retrospective study on 155 patients. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:834295.
103. Leshem YA, Gdalevich M, Ziv M, David M, Hodak E, Mimouni D. Opportunistic infections in patients with pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):284–92.
104. Arbabi M, Ghodsi Z, Mahdanian A, Noormohammadi N, Shalileh K, Darvish F et al. Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):541–5.

105. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association Between Pemphigus and Neurologic Diseases. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):281-285.
106. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association between schizophrenia and an autoimmune bullous skin disease-pemphigus: a population-based large-scale study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(2):191-198.
107. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Bipolar Disorder Associated with Another Autoimmune Disease-Pemphigus: A Population-based Study. *Can J Psychiatry.* 2018;63(7):474–480.

2 OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Descrever e avaliar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com PFE e PV atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH

2.2 - Objetivos específicos

- Iniciar o estudo do PV em Minas Gerais, a partir de um serviço de referência no estado
- Comparar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com PFE e PV atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH
- Comparar o perfil epidemiológico dos pacientes com PFE atualmente acompanhados e do estudo anterior realizado no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2008

3 MÉTODOS

3.1 – Desenho do estudo

Realizou-se estudo observacional, descritivo e transversal.

3.2 – Seleção dos pacientes

Foram convidados a participarem do estudo todos os casos atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH com o diagnóstico de PFE ou PV, acompanhados no ambulatório de doenças bolhosas autoimunes e no ambulatório geral, no período entre abril e outubro de 2021. Esse tempo foi definido com base na rotina de acompanhamento dos pacientes, que ocorre com intervalo máximo de seis meses, com o intuito de incluir todos os casos acompanhados no Serviço. O critério de inclusão foi ser acompanhado no serviço com o diagnóstico de PFE e PV, com comprovação histológica, no período de realização do estudo. O termo PFE foi utilizado para caracterizar essa população, uma vez que Minas Gerais é, historicamente, endêmica para a doença. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Os pacientes menores de 18 anos assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) (Apêndice B) e tiveram o consentimento do seu responsável legal (Apêndice C). Como critério de exclusão, a recusa em participar do estudo.

3.3 – Coleta de dados

Foi preenchido, pelo pesquisador, um questionário que incluiu informações epidemiológicas e clínicas fornecidas pelos participantes do estudo sobre a sua doença (Apêndice D). Utilizou-se dados do prontuário para complementar as informações dadas. As variáveis obtidas pelo preenchimento do questionário foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no programa Excel®.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: diagnóstico, sexo, idade, fatores desencadeantes, histórico familiar de pêfigo, presença de doença autoimune em parentes de 1º grau, escolaridade, profissão, zona de moradia (urbana, periurbana ou rural), presença de vegetação e rios ou córregos próximos à residência, localidade de início da doença, topografia inicial das lesões, estágio clínico inicial da doença (aplicado apenas ao PFE), quantidade de medicações sistêmicas necessárias para se

obter remissão da doença e ocorrência de recaídas ao longo do acompanhamento no Ambulatório.

Os dados obtidos em relação ao PFE foram comparados ao estudo realizado no Serviço no formato de dissertação de mestrado em 2008, em relação às variáveis: sexo, idade, história familiar de pênfigo, profissão e zona de moradia (urbana ou periurbana/rural).

3.4 – Análise dos dados

A análise das variáveis categóricas foi feita utilizando-se da frequência e da porcentagem. Não houve variáveis numéricas com distribuição normal e, para as variáveis que não seguem distribuição normal, foram utilizados mediana e primeiro e terceiro quartil. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para a verificação da hipótese de normalidade das variáveis. A fim de se comparar PFE e PV em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney que compara dois grupos com dados não paramétricos; para comparar as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste qui-quadrado. O nível de significância em ambos os casos foi de 5%.

As localidades referidas na época de início da doença foram classificadas, arbitrariamente, em cinco regiões, a partir do agrupamento de mesorregiões geograficamente associadas, a fim de tornar plausível o processamento estatístico, uma vez que algumas delas apresentavam amostras muito pequenas. Desta forma, foram definidas as regiões: Metropolitana de Belo Horizonte, Zona da Mata, Vale do Rio Doce, Norte de Minas (abrangendo as mesorregiões Noroeste de Minas, Norte de Minas, Central Mineira, Vale do Mucuri e Jequitinhonha) e Sul de Minas (abrangendo Sul/Sudoeste de Minas, Campo das Vertentes, Oeste de Minas e Triângulo/Alto Paranaíba).

Também foi realizada a agregação das profissões de acordo com os setores da economia nos quais se enquadram, com base na Classificação Nacional de Atividades Econômicas – IBGE¹. Neste estudo, foi utilizada a classificação em setor primário (atividades de extrativismo, agricultura e pecuária), secundário (indústria e construção

¹Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Classificação Nacional de Atividades Econômicas. 2ª edição. Rio de Janeiro: IBGE. 2015

civil) e terciário (serviços e comércio), além dos grupos de trabalhadores do lar e estudantes.

3.5 – Pesquisa bibliográfica

O levantamento bibliográfico foi realizado através das bases de dados MEDLINE (via PubMed) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde). A pesquisa foi restrita a artigos de língua portuguesa e inglesa, e não foi limitada por data. Também foi realizada busca direta de artigos através de referências bibliográficas.

3.6 – Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi registrado na Plataforma Brasil para apreciação ética com o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética de número 42515221.1.0000.5149. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no dia 06 de abril de 2021, sob o número 4.633.416 (Anexo A).

4 ARTIGO CIENTÍFICO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS CASOS DE PÊNFIGO FOLIÁCEO
ENDÊMICO E PÊNFIGO VULGAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO ESTADO
DE MINAS GERAIS, BRASIL**

Artigo Original a ser submetido aos Anais Brasileiros de Dermatologia

Autores:

Barcelos, V.M. Aluna do Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG

Vale, E.C.S. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFMG

Araujo, M.G. Professor Associado da Faculdade de Medicina da UFMG

Bittencourt, F.V. Professora Titular da Faculdade de Medicina da UFMG

Sem conflito de interesse.

Sem suporte financeiro.

Local de realização do estudo: Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas HC-UFMG/EBSERH, Belo Horizonte, MG, Brasil

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS CASOS DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO E PÊNFIGO VULGAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

Resumo

Fundamentos: pênfigo é um grupo de doenças bolhosas autoimunes caracterizado pela produção de anticorpos IgG contra desmogleínas. É descrita redução na incidência do pênfigo foliáceo endêmico e aumento do pênfigo vulgar, mas não há estudos em Minas Gerais que abordem este último. **Objetivo:** descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com pênfigo atendidos no Serviço de Dermatologia de um hospital universitário público de Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** realizou-se estudo observacional, descritivo e transversal dos casos com diagnóstico de pênfigo foliáceo endêmico ou vulgar, pelo período de seis meses. Foi preenchido um questionário com dados epidemiológicos e clínicos da doença. **Resultados:** foram incluídos 122 pacientes no estudo, 64 com pênfigo foliáceo e 58 com vulgar. Ao se comparar os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico e vulgar, houve diferença estatística entre a mediana da idade de manifestação inicial da doença ($p=0,001$), as profissões dos pacientes ($p=0,010$), zona de moradia ($p=0,000$), presença de vegetação ($p=0,000$) e rios/córregos próximos à moradia ($p=0,001$) e da quantidade de medicações sistêmicas necessárias para controle da doença ($p=0,002$). Ao se comparar os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico àqueles avaliados em estudo realizado no serviço em 2008, havia diferença estatística na zona de moradia ($p=0,030$). **Limitações do estudo:** a população avaliada advém de um serviço de atenção terciária que não é referência para todo estado. **Conclusões:** os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico e vulgar mantêm diferenças estatisticamente significativas nas principais variáveis da literatura, como idade e zona de moradia. Historicamente, é percebida redução de casos de pênfigo foliáceo endêmico e aumento de casos de pênfigo vulgar nesta população.

Introdução

O pênfigo é um grupo de doenças bolhosas autoimunes caracterizado pela produção de anticorpos IgG contra proteínas desmossômicas, especialmente as desmogleínas (Dsg). São descritas duas formas principais: pênfigo vulgar (PV) e

pênfigo foliáceo, sendo que esse último apresenta duas formas epidemiologicamente distintas – pênfigo foliáceo clássico e pênfigo foliáceo endêmico (PFE) (1). Os pacientes com PV podem apresentar anticorpos contra Dsg3, caracterizando o PV mucoso, ou contra Dsg3 e Dsg1, manifestando a forma mucocutânea. Nessa doença, há formação de bolhas flácidas e erosões nas mucosas, ou pele e mucosas, caracterizadas histologicamente por acantólise suprabasal. Já no PFE, principal forma de pênfigo foliáceo no Brasil, há formação de anticorpos contra Dsg1 e as lesões bolhosas ocorrem exclusivamente na pele; na histologia, é observada acantólise subcórnea (2).

O PV é a forma mais comum de pênfigo no mundo, enquanto o pênfigo foliáceo é endêmico no Brasil e é descrito como a principal variante da doença no país (3). No entanto, há uma tendência nacional atual de inversão de incidência entre PFE e PV e o termo PV endêmico chegou a ser usado na literatura, devido a algumas semelhanças epidemiológicas recentes entre essas duas doenças, percebidas em estudos realizados em Brasília (região Centro-Oeste) e Ribeirão Preto (Sudeste do país) (2,4-6).

Não há estudos em Minas Gerais (região Sudeste) que comprovem essa tendência de inversão de incidência, inclusive porque não há estudos no estado que abordem o PV – existem apenas dados epidemiológicos sobre PFE, o que limita a comparação entre essas doenças e o entendimento da situação epidemiológica atual na região. Dados coletados em um levantamento realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), entre julho de 2013 e junho de 2014, evidenciaram 160 pacientes com doenças bolhosas autoimunes no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), dos quais 136 com pênfigo (85%), sendo 51 de PV (37,5%) e 85 de PFE (62,5%) (7). Esses números podem indicar maior proporção de PFE em comparação ao PV em anos anteriores ao deste estudo.

Uma das principais motivações deste estudo foi iniciar uma base de dados sobre os pacientes com PV, a fim de fornecer referências comparativas para uma análise futura sobre o pênfigo no estado. O HC-UFMG/EBSERH é um Serviço de referência em Minas Gerais e pode contribuir para o estudo do PV e PFE, por isso pretende-se analisar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes, com o intuito de

avaliar as características das duas formas de pênfigo, qual a procedência dos pacientes atendidos e a prevalência atual dos pênfigos nesta amostra.

Métodos

Realizou-se um estudo observacional, descritivo e transversal, a fim de analisar os casos atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH com o diagnóstico de PFE ou PV, por um período de seis meses. Esse tempo foi definido com base na rotina de acompanhamento dos pacientes, que ocorre com intervalo máximo de seis meses, com o intuito de incluir todos os casos acompanhados no Serviço. Foram convidados a participar do estudo, pacientes com diagnóstico de PFE ou PV, com comprovação histológica, acompanhados no ambulatório de doenças bolhosas autoimunes e no ambulatório geral do Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, no período entre abril e outubro de 2021, independente de sexo e idade. O termo PFE foi utilizado para caracterizar essa população, uma vez que Minas Gerais é, historicamente, endêmica para a doença. Foram excluídos os pacientes que se recusaram a participar do estudo. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, sob o número 4.633.416.

O pesquisador preencheu um questionário com informações fornecidas pelos participantes do estudo, que incluiu dados epidemiológicos e clínicos sobre a sua doença. Foram analisados os dados do prontuário para complementação das informações. As variáveis obtidas foram incluídas em um banco de dados desenvolvido no programa Excel®.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: diagnóstico, sexo, idade, fatores desencadeantes, histórico familiar de pênfigo, presença de doença autoimune em parentes de 1º grau, escolaridade, profissão, zona de moradia (urbana, periurbana ou rural), presença de vegetação e rios ou córregos próximos à residência, localidade de início da doença, topografia inicial das lesões, estágio clínico inicial da doença (aplicado apenas ao PFE), quantidade de medicações sistêmicas necessárias para se obter remissão da doença e ocorrência de recaídas ao longo do acompanhamento no Ambulatório.

Os dados obtidos em relação ao PFE foram comparados ao estudo realizado no Serviço no formato de dissertação de mestrado em 2008, em relação às variáveis:

sexo, idade, história familiar de pênfigo, profissão e zona de moradia (urbana ou periurbana/rural) (8).

A análise das variáveis categóricas foi feita utilizando-se da frequência e da porcentagem. Não houve variáveis numéricas com distribuição normal e, para as que não seguem a distribuição normal, foram utilizados mediana e primeiro e terceiro quartis. Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para a verificação da hipótese de normalidade das variáveis. A fim de se comparar PFE e PV em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney; para comparar as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste qui-quadrado. O nível de significância em ambos os casos foi de 5%.

As localidades de início da doença foram classificadas, arbitrariamente, em cinco regiões, a partir do agrupamento de mesorregiões geograficamente associadas, a fim de tornar plausível o processamento estatístico, uma vez que algumas delas apresentavam amostras muito pequenas. Desta forma, foram definidas as regiões: Metropolitana de Belo Horizonte, Zona da Mata, Vale do Rio Doce, Norte de Minas (abrangendo as mesorregiões Noroeste de Minas, Norte de Minas, Central Mineira, Vale do Mucuri e Jequitinhonha) e Sul de Minas (abrangendo Sul/Sudoeste de Minas, Campo das Vertentes, Oeste de Minas e Triângulo/Alto Paranaíba).

Também foi realizada a agregação das profissões de acordo com os setores da economia nos quais se enquadram, com base na Classificação Nacional de Atividades Econômicas – IBGE (9). Neste estudo, foi utilizada a classificação em setor primário (atividades de extrativismo, agricultura e pecuária), secundário (indústria e construção civil) e terciário (serviços e comércio), além dos grupos de trabalhadores do lar e estudantes.

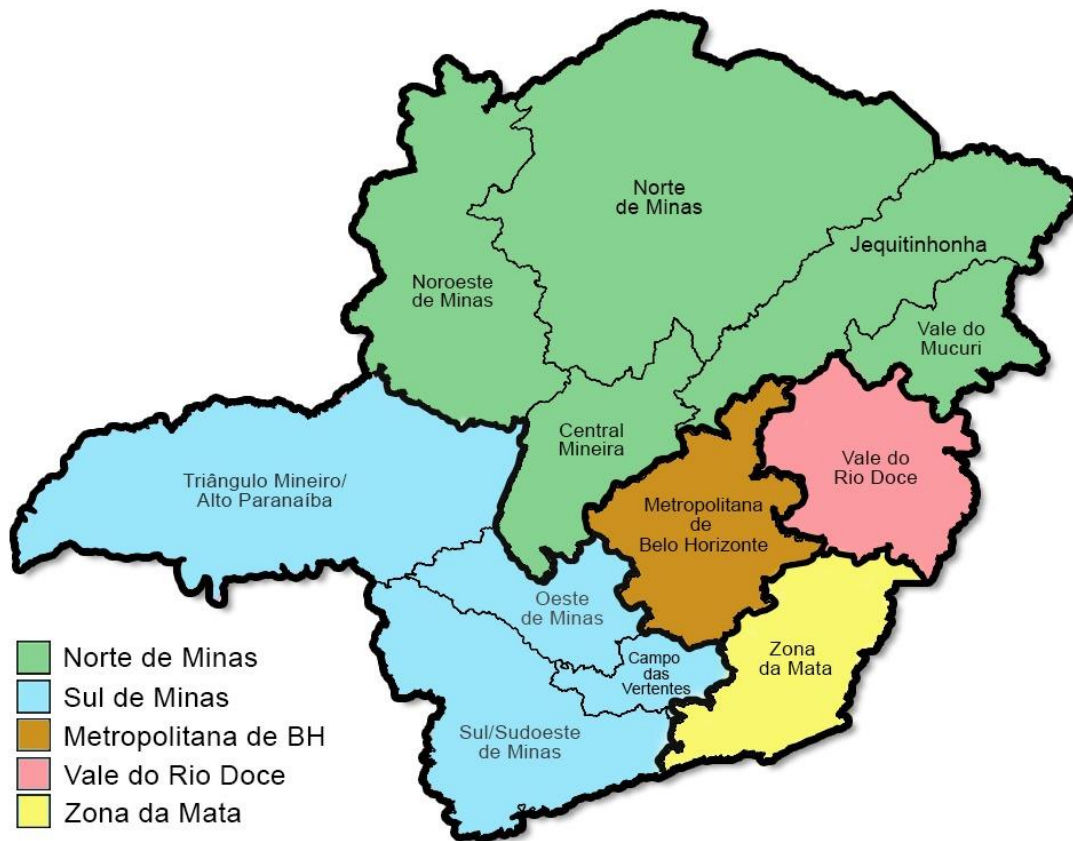
Resultados

Do total de 124 pacientes com diagnóstico de PFE ou PV, dois recusaram e 122 aceitaram o convite para participar do estudo. Desses, 64 tinham o diagnóstico de PFE e 58 de PV. Quanto às recusas, os dois pacientes tinham PFE. O diagnóstico foi confirmado pela análise histopatológica em todos os casos.

Pênfigo foliáceo endêmico

Entre os pacientes com PFE, 53,1% eram do sexo feminino e a mediana de idade do início do quadro foi de 30 anos (Q1 16,3 – Q3 47,8). O fator desencadeante para o surgimento da doença mais comumente citado foi o estresse emocional, por 31,3% dos pacientes, seguido pela exposição ao sol, por 20,3%, e picadas de insetos, por 7,8%. Houve relato de história familiar de pênfigo em 14,1% dos pacientes e de doença autoimune em parente de 1º grau, em 32,8%. A escolaridade predominante foi o ensino fundamental (53,1%), sendo que uma minoria apresentava ensino superior – apenas 4,7% dos entrevistados. Quanto à profissão, predominaram trabalhadores do setor terciário (31,3%), seguido pelo setor primário (20,3%). Os estudantes respondiam por 15,6% do total de pacientes avaliados com PFE. A maioria dos pacientes informava já ter residido em zona rural e periurbana (53,1%), enquanto 46,9% tinham a zona urbana como local único de moradia. Consonante a isso, 71,9% relatavam vegetação próxima à residência e 54,7% confirmavam haver rios ou córregos nas proximidades do domicílio. A localidade de início da doença, na maioria dos casos, foi em municípios da região Metropolitana de Belo Horizonte (59,4%), seguido da região Norte (14,1%) (Figura 1).

Figura 1. Mesorregiões de Minas Gerais e, em destaque verde e azul, as regiões arbitrariamente demarcadas nesse estudo (elaborado a partir de base geográfica do IBGE)



A topografia inicial generalizada foi a mais comum, ocorrendo em 64,1% dos pacientes. Seguindo esta tendência, a classificação segundo o estágio clínico no momento do diagnóstico foi, em sua maioria (76,6%), da forma generalizada bolhosa-esfoliativa, seguida pela forma localizada em 9,4% dos pacientes. A mediana da quantidade de medicações sistêmicas necessárias para se alcançar a remissão da doença foi igual a dois e a ocorrência de recaídas durante o acompanhamento do paciente foi observada em 59,4% dos casos.

Pênfigo vulgar

Dos 58 pacientes com diagnóstico de PV, 46 apresentavam a forma mucocutânea e 12, a forma mucosa exclusiva, o que corresponde a 79,3% e 20,7%, respectivamente. Neste grupo, 65,5% eram do sexo feminino e a mediana de idade de início da doença foi de 45 anos. Os fatores desencadeantes mais associados pelos pacientes ao surgimento do quadro foram o estresse emocional (31,0%), a exposição ao sol (17,2%) e o estresse físico (5,2%). O relato de história familiar de pênfigo foi dado por 8,6% dos pacientes, enquanto de história de doença autoimune em parente de 1º grau, por 29,3%. A escolaridade predominante foi o ensino fundamental para

58,6% dos pacientes com PV, enquanto o ensino superior para apenas 3,4%. A profissão predominante no grupo foi do setor terciário (58,6%), seguido por igual percentual de pacientes do setor secundário e do lar (13,8% cada). A grande maioria dos pacientes havia residido apenas na zona urbana (87,9%) e negava domicílio próximo à vegetação (60,3%) ou a rios ou córregos (74,1%). A maior parte dos pacientes (70,7%) relatava como localidade de início da doença um dos municípios da região metropolitana de Belo Horizonte, enquanto a segunda região mais referida foi o Sul de Minas, por 10,3% dos pacientes. A topografia de acometimento inicial mais relatado foi a mucosa, por 75,9% dos entrevistados, sendo em 95,45% dos casos a mucosa oral. Quanto à mediana da quantidade de medicações sistêmicas utilizadas no manejo dos pacientes com PV, este valor foi de 2,5 (Q1 2 e Q3 3). O percentual de pacientes neste grupo que apresentou recaídas durante o acompanhamento foi de 79,3%.

Comparação entre pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar

As variáveis sexo, fatores desencadeantes, histórico familiar de pênfigo ou de doenças autoimunes, escolaridade e região do estado onde residia na época de início da doença não apresentaram diferenças relevantes do ponto de vista estatístico (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Comparação entre os pacientes de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar quanto aos dados epidemiológicos e clínicos, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021

	Diagnóstico		valor p
	PFE	PV	
Sexo			
Masculino	46,9%	34,5%	0,165
Feminino	53,1%	65,5%	
Sol			
Não	79,7%	82,8%	0,665
Sim	20,3%	17,2%	
Estresse físico			
Não	95,3%	94,8%	0,902
Sim	4,7%	5,2%	
Estresse emocional			
Não	68,7%	69,0%	0,980
Sim	31,3%	31,0%	
Medicamentos			
Não	95,3%	96,6%	0,730
Sim	4,7%	3,4%	
Picada de insetos			
Não	92,2%	96,6%	0,301

Sim	7,8%	3,4%	
História familiar de pênfigo			
Não	85,9%	91,4%	0,346
Sim	14,1%	8,6%	
Doença autoimune familiar			
Não	67,2%	70,7%	0,677
Sim	32,8%	29,3%	
Escolaridade			
Ensino fundamental incompleto	45,3%	43,1%	
Ensino fundamental completo	7,8%	15,5%	
Ensino médio incompleto	12,5%	10,3%	0,846
Ensino médio completo	29,7%	27,6%	
Ensino superior incompleto	3,1%	1,7%	
Ensino superior completo	1,6%	1,7%	
Moradia*			
Zona urbana	46,9%	87,9%	
Zona rural	32,8%	6,9%	0,000
Zona periurbana	20,3%	5,2%	
Vegetação*			
Não	28,1%	60,3%	0,000
Sim	71,9%	39,7%	
Rios/córregos*			
Não	45,3%	74,1%	0,001
Sim	54,7%	25,9%	
Recaídas*			
Não	40,6%	20,7%	0,018
Sim	59,4%	79,3%	

* Existe diferença estatística entre os grupos avaliados. PFE – pênfigo foliáceo endêmico; PV – pênfigo vulgar

Tabela 2. Comparação entre os pacientes de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar quanto às regiões do estado de Minas Gerais onde residiam no início da doença, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021

Região	Diagnóstico				
	PFE (n=64)		PV (n=58)		
	n	%	n	%	
Região metropolitana	38	59,4	41	70,7	
Norte de MG	9	14,1	4	6,9	$\chi^2 (4,15;4)$ valor p = 0,386
Zona da Mata	7	10,8	3	5,2	
Vale do Rio Doce	6	9,4	4	6,9	
Sul de MG	4	6,3	6	10,3	

PFE – pênfigo foliáceo endêmico; PV – pênfigo vulgar

Quanto à zona de moradia relatada pelos pacientes, a maioria do grupo com PFE residia na zona rural e periurbana, enquanto o grupo de PV residia majoritariamente na área urbana, com valor p de 0,000 (Tabela 1). Em relação à presença de vegetação e rios ou córregos nas proximidades da residência, também houve diferença entre os dois grupos (valor p = 0,000 e 0,001, respectivamente) – para a maioria dos pacientes com PFE estes achados estavam presentes, enquanto para a maior parte dos pacientes com PV estes achados foram ausentes (Tabela 1).

Houve diferença entre os grupos de pacientes com PFE e PV quanto às profissões, quando agrupadas em setores primário, secundário e terciário (Tabela 3). Desta forma, os pacientes com PFE apresentavam uma concentração maior no setor primário. No setor terciário, prevaleciam pacientes com PV. Além disso, 15,6% dos pacientes com PFE eram estudantes, enquanto no PV essa proporção foi de apenas 1,7%.

Tabela 3. Comparação entre os pacientes de pêfingo foliáceo endêmico e pêfingo vulgar quanto às profissões e setores profissionais, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021

	PFE (n=64)		PV (n=58)		
	n	%	n	%	
Do lar	11	17,2	8	13,8	χ^2 (13,226;4) valor p = 0,010
Setor primário	13	20,3	7	12,1	
Setor secundário	10	15,6	8	13,8	
Setor terciário	20	31,3	34	58,6	
Estudante	10	15,6	1	1,7	

PFE – pêfingo foliáceo endêmico; PV – pêfingo vulgar

A mediana de idade de manifestação da doença apresentou diferença significativa entre os grupos, sendo menor no PFE (Tabela 4). Outra variável com diferença estatística entre esses dois diagnósticos foi a mediana de medicações sistêmicas necessárias para a remissão da doença, que foi maior no grupo com PV. O tempo de doença (intervalo entre o início das manifestações clínicas até a coleta dos dados) foi maior no PV, mas não houve diferença entre os grupos.

Tabela 4. Comparação entre os pacientes de pêfingo foliáceo endêmico e pêfingo vulgar quanto à idade de manifestação da doença, tempo de doença e quantidade de medicações sistêmicas necessárias para remissão da doença, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, em 2021

	Mediana (Q1 – Q3)		valor p
	PFE	PV	
Idade (anos)	30 (16,3 – 47,8)	45 (33 – 55,3)	0,001
Tempo de doença (anos)	4 (4 – 14,8)	8 (5 – 13,3)	0,949
Medicações sistêmicas	2 (2 – 2)	2,5 (2 – 3)	0,002

PFE – pênfigo foliáceo endêmico; PV – pênfigo vulgar

A ocorrência de recaídas também apresentou diferença entre os grupos, sendo mais comum entre os pacientes de PV do que entre os de PFE (valor p = 0,018) (Tabela 1).

Comparação com o estudo de referência

O trabalho epidemiológico realizado no Serviço no formato de dissertação de mestrado em 2008 incluiu apenas pacientes com PFE. Por isso, o presente estudo utilizou como amostra comparativa apenas os 64 participantes com este mesmo diagnóstico. O estudo de referência foi desenhado em duas etapas, sendo que na primeira estudou-se a amostra do Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH (94 participantes) e, na segunda, foram avaliados os dados de outros serviços do estado (161 participantes) (8). A comparação neste presente estudo foi realizada apenas com os pacientes da primeira etapa.

Os resultados evidenciam que não existia diferença na composição por sexo (p = 0,889) e distribuição etária ao início de manifestação da doença (p = 0,241) entre os grupos comparados (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico no estudo de referência e no atual quanto às características epidemiológicas, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH

	Pimentel (2008)	Estudo atual (2021)	
Sexo			
Feminino	51 (54,3%)	34 (53,1%)	χ^2 (0,0196;1) valor p = 0,889
Masculino	43 (45,7%)	30 (46,9%)	
Idade (anos)			
0 a 12	7 (7,4%)	4 (6,3%)	χ^2 (6,74;5) valor p = 0,241
13 a 21	18 (19,1%)	18 (28,1%)	
22 a 45	44 (46,8%)	25 (39,1%)	
46 a 65	15 (15,9%)	13 (20,3%)	
>65	4 (4,4%)	4 (6,3%)	
Ignorado	6 (6,4%)	0	
Histórico Familiar de pênfigo			
Sim	7 (7,4%)	9 (14,1%)	-
Não	78 (83%)	55 (85,9%)	

Ignorado	9 (9,6%)	0	
Profissões			
Do lar	23 (24,5%)	11 (17,2%)	
Setor primário	19 (20,2%)	13 (20,3%)	-
Setor secundário	4 (4,3%)	10 (15,6%)	
Setor terciário	27 (28,7%)	20 (31,3%)	
Estudante	11 (11,7%)	10 (15,6%)	
Ignorado	10 (10,6%)	0	
Zona de moradia*			
Rural/periurbana	40 (42,6%)	34 (53,1%)	$\chi^2 (7,04;2)$
Urbana	45 (47,9%)	30 (46,9%)	valor p = 0,030
Ignorado	9 (9,5%)	0	

* Existe diferença estatística entre os grupos avaliados

A única variável analisada de forma comparativa entre os dois grupos e que apresentou diferença estatística foi a zona de moradia, em que predominava a urbana no grupo de referência e a rural no atual ($p = 0,030$), independente dos dados ignorados no estudo de 2008.

Em relação ao histórico familiar de pênfigo, a comparação entre os grupos não foi realizada, uma vez que havia 9,6% de dados não informados no estudo anterior e a proporção de casos com histórico familiar positivo foi baixa nos dois trabalhos (<15%). Quanto à profissão, os setores primários e terciários mostraram percentuais próximos, no entanto, a comparação não foi feita em função do percentual de ignorados no estudo prévio, que chegou a 10,6%.

Discussão

Recentemente, no Brasil, vem sendo discutida a tendência de inversão na incidência entre PFE e PV, inclusive com relatos sugerindo que esse último, à medida que aumenta a quantidade de casos, estaria adquirindo características epidemiológicas semelhantes às do PFE (6). Um estudo publicado em 2007, que avaliou pacientes de um hospital de Brasília (região Centro-Oeste), evidenciou a existência de indivíduos com clínica, histologia e sorologia sugestivas de PV, mas epidemiologia semelhante ao PFE, concluindo tratar-se de uma forma rara de PV endêmico, utilizando este termo pela primeira vez na literatura (4). Estudos posteriores realizados em Ribeirão Preto, São Paulo (sudeste do Brasil), encontraram resultados semelhantes (5,6).

Historicamente, estudos brasileiros ressaltam a maior prevalência do PFE no país em relação ao PV, com relatos de proporções de até 17:1 em algumas áreas rurais do Brasil, mas observa-se que a quantidade de pacientes com diagnóstico de

PFE e PV, no presente estudo, é semelhante (3). Isso permite inferir que a prevalência do PV na instituição pode estar aumentando ao longo dos anos, pois o estudo de 2008 não considerou incluir essa doença, por falta de amostra representativa. Além disso, no levantamento de dados realizado para a SBD entre 2013 e 2014, a proporção de PV era 37,5% e de PF era 62,5%, enquanto no estudo atual essa proporção é de 47,5% e 52,5%, respectivamente (7).

Em contraponto, no estudo atual, foram observadas diferenças epidemiológicas importantes entre PFE e PV, como a idade de início do quadro, zona de moradia (urbana x periurbana/rural) e presença de vegetação, rios ou córregos próximos ao domicílio, o que não corroboraria o termo “endêmico” para caracterizar os pacientes de PV desta instituição. Por outro lado, o presente trabalho pôde comprovar que este mesmo termo é adequado para caracterizar os pacientes de PF do estudo.

Características epidemiológicas

A população deste estudo apresenta maior frequência do sexo feminino em ambos os pênfigos, sendo discreta no PFE e maior no PV, mas sem diferença estatisticamente significativa. No estudo de 2008 no Serviço, também foi observado um leve predomínio de acometimento do sexo feminino no PFE, porém sem diferença estatística quando se comparou ao número de indivíduos do estado de Minas Gerais por sexo (8). Na literatura, é descrito não haver diferença de sexo no PFE, diferente do PV, no qual predomina o sexo feminino (10-13).

A idade de início do PFE, nesta amostra, é significativamente menor do que a do PV, em concordância com os dados da literatura. Estudos mostram acometimento de PFE em indivíduos mais jovens, com pico de incidência na 2ª e 3ª décadas de vida, enquanto o PV tem seu pico por volta da 4ª a 6ª décadas (11,13-15). Apesar disso, trabalhos brasileiros recentes sugerem queda na faixa etária de acometimento do PV em algumas regiões do país, como um estudo realizado no sudeste de São Paulo, que observou 17,7% de pacientes que manifestaram PV antes dos 30 anos (6,16).

São necessários mais estudos para entender os fatores desencadeantes e agravantes dos pênfigos, pois reconhecê-los permitiria identificar quais situações poderiam levar à quebra da tolerância imunológica e, por conseguinte, à indução do pênfigo, o que possibilitaria melhor orientação dos pacientes (17). O estresse

emocional é amplamente reconhecido na literatura e foi o fator mais citado pelos pacientes nessa pesquisa; pode ser explicado pelo aumento do corticoide endógeno em situações de estresse, o que levaria ao aumento de citocinas indutoras do pênfigo (17,18). Apesar dessa hipótese, o estresse físico foi apontado como desencadeante por uma minoria dos pacientes. A radiação ultravioleta também é outro fator bem estabelecido e, neste estudo, a exposição ao sol foi o segundo fator mais referido em ambos os grupos (17). Quanto à exposição a medicamentos, vários trabalhos os colocam como principais desencadeantes, mas poucos pacientes de fato admitem essa associação, inclusive neste estudo, o que poderia ser explicado pelo viés de memória (13,17).

No caso do PFE, muitos estudos citam a associação de picadas por insetos hematófagos, como os simulídeos (borrachudos) (19). Um estudo caso-controle verificou que as picadas de simulídeos eram 4,7 vezes mais frequentes em pacientes com PFE do que em indivíduos sem pênfigo (20). Outro trabalho verificou que indivíduos que apresentam o alelo HLA-DRB1 e que são repetidamente picados por insetos hematófagos apresentam um risco relativo maior para a produção de IgM e IgE contra antígenos salivares desses insetos (3). Os anticorpos produzidos contra os antígenos LJM11 e LJM17, presentes nas glândulas salivares de *Lutzomyia longipalpis* (mosquito-palha, transmissor da leishmaniose), podem interagir com a Dsg1, devido a semelhanças estruturais entre essas proteínas, o que poderia desencadear a doença por reação cruzada (21). Apesar disso, esse fator foi pouco referido pelos pacientes de PFE deste estudo, não havendo diferença significativa quando comparado ao grupo de PV.

O histórico familiar de PFE é bastante citado na literatura, com relatos como 18,05% em estudo realizado em 1972, em Goiás (região Centro-Oeste) (22). No estudo de 2008, realizado na mesma instituição deste trabalho, observou-se acometimento familiar em 7,45% dos pacientes com PFE, percentual menor que o encontrado no presente estudo (14,1%) (8). Quanto ao PV, há raros relatos de casos familiares, mas nesta amostra o percentual foi de 8,6% e sem diferença estatística em relação ao PFE. Esse percentual aumentado poderia ser atribuído à pequena população avaliada. O PV é considerado mais incidente em pacientes com determinados alelos HLA, tais como HLA-DRB1*0402 (mais prevalente entre os judeus Asquenazes), HLA-DRB1*1401, HLA-DRB1*1404 e HLA-DQB1*0503 (23).

Apesar disso, a correlação exata entre um determinado perfil genético com um perfil clínico específico não foi elucidada e outros genes não-HLA possivelmente também estão envolvidos, sendo essa doença descrita como poligênica (17,24). Estudos que relataram casos familiares de PV e investigaram os alelos HLA relacionados, não encontraram correspondência entre eles (4,25-27). Também já foram realizados estudos que demonstraram associação do PFE com alelos HLA específicos, como HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*1402 e HLA-DRB1*1406, com risco relativo para PFE de 14 (3,28). O estudo genético dos participantes não foi incluído neste estudo.

Os pênfigos são doenças bolhosas autoimunes e, devido a essa característica etiopatogênica, há muitos relatos de história familiar de doença autoimune, sendo mais comuns as doenças tireoidianas (13,17). Nesta amostra, observou-se percentual considerável de associação entre PFE ou PV e doença autoimune na família, com aproximadamente 30% de pacientes, em cada grupo, com esse relato.

A escolaridade predominante obtida nos dois grupos de pacientes foi o ensino fundamental incompleto ou completo, o que pode refletir o perfil socioeconômico da população avaliada, proveniente de um serviço de referência do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa variável não foi abordada por Pimentel (2008), entretanto, acredita-se que seja um dado epidemiológico importante devido às características sociodemográficas usualmente relacionadas aos pacientes com diagnóstico de PFE.

Já em relação à profissão, a maioria dos pacientes está alocada em atividades do setor terciário, o qual é o principal setor econômico do Brasil. Entretanto, evidenciou-se um predomínio de atuação no setor primário pelos pacientes com PFE, consonante com a literatura, que descreve essa doença como predominante em profissionais que atuam em atividades rurais, agrícolas e de construção de rodovias (14). Inclusive, estudos mostram que, historicamente, a doença acompanhou as atividades de extrativismo, com redução de casos nos locais urbanizados (14,19). O PV, por sua vez, é uma doença encontrada mais na zona urbana, o que justifica o percentual menor de pacientes no setor primário da economia. Quanto aos estudantes, eles são mais frequentes no grupo do PFE, o que está de acordo com o fato da faixa etária de acometimento dessa doença ser mais baixa. Essas diferenças foram estatisticamente significativas.

Descreve-se, há muitos anos, uma tendência do PFE de se concentrar na zona rural, inclusive com melhor controle da doença quando o paciente se encontra em regiões mais urbanizadas (19). Esse estudo corrobora esses relatos, pois é visto que a maioria dos pacientes com PFE reside em áreas periurbanas e rurais, em contraposição aos pacientes de PV, que são majoritariamente urbanos. Como esperado, a presença de vegetação, rios ou córregos próximos ao domicílio também são mais observados no grupo de PFE do que no de PV, dado também descrito na literatura (19).

A delimitação da endemia do PFE em certas mesorregiões e áreas do país já foi objeto de várias pesquisas, mas nenhuma conseguiu elucidar os fatores etiológicos envolvidos – ainda não se sabe a causa da doença e porque ela ocorre em determinadas regiões (8). Não houve diferença entre local de início da doença entre PFE e PV quanto às cinco regiões determinadas neste estudo. Entretanto, essa variável é influenciada pelo fato de terem sido estudados apenas os pacientes de um único serviço do estado e que não recebe necessariamente pacientes de todas as regiões de MG.

Características clínicas

Neste estudo, a topografia inicial de acometimento do PFE é predominantemente generalizada, que consiste em lesões disseminadas na face, tronco e membros nas primeiras semanas após o surgimento do quadro e costuma ocorrer de forma gradual (3,14,29). Na literatura, é descrito que a maioria dos pacientes permanece com a forma localizada da doença, em discordância ao obtido neste estudo, o que talvez possa ser explicado pela amostra ser de um serviço de atenção terciária que atende a demandas mais graves (29). Quanto ao PV, a mucosa oral foi o local de acometimento inicial na maioria dos pacientes, o que está de acordo com a literatura, que descreve este sítio anatômico como a topografia inicial em 70% dos casos (12). Houve 20,7% de pacientes com PV na forma mucosa exclusiva, o que poderia ser justificado por diagnóstico mais precoce dos casos que procuraram atendimento no serviço.

O PV é reconhecidamente uma doença de maior morbidade que o PFE e é considerada de controle mais difícil (30). Isso é corroborado pelo presente estudo, uma vez que o número de diferentes medicações sistêmicas necessárias para a

remissão do quadro é maior no PV e a ocorrência de recaídas ao longo do acompanhamento do paciente também é mais frequente nesse grupo.

Estudo de referência

O estudo de Pimentel (2008) foi conduzido no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH em um contexto em que predominavam pacientes com PFE em detrimento aos de PV (8). O trabalho havia abordado apenas pacientes de PFE, o que limitou a comparação a apenas este diagnóstico.

Os dados mostraram que não houve mudança significativa na composição de sexo e idade entre os pacientes de PFE atendidos no Serviço nos últimos 15 anos, considerando o período avaliado em cada estudo.

Entretanto, em relação à zona de moradia, o grupo de referência apresentou a maioria dos pacientes advinda de área urbana (47,9%), enquanto nos dados atuais a maioria foi de área periurbana e rural (53,1%) (valor $p = 0,030$). Essa diferença pode ser explicada pelo fato deste estudo incluir áreas periurbanas no grupo de área rural, enquanto o estudo anterior não fez essa distinção.

O presente estudo sugere um crescimento do número de casos de PV no Serviço nos últimos anos e é pioneiro em Minas Gerais. Demonstra, ainda, que as características epidemiológicas e clínicas do PV mantêm diferenças importantes das do PFE. Infelizmente, não há documentação prévia de PV para se fazer um estudo comparativo entre prevalências prévias e atuais, mas os dados obtidos contribuirão para pesquisas futuras com este objetivo.

Considera-se que a população do estudo é representativa do estado, pois apresenta semelhanças à amostra do trabalho realizado no Serviço em 2008, que inferiu que o Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH é local que possui amostra representativa de doentes com pênfigo do estado de Minas Gerais (8).

Apesar disso, ressaltam-se as limitações inerentes a um estudo transversal e ao fato da população avaliada advir de um hospital de atenção terciária, que não é referência a todas as regiões do estado, sendo recomendável que novas pesquisas avaliem pacientes de localidades representativas de toda Minas Gerais, a fim de se confirmar a tendência observada.

Existe o viés de memória para a coleta de informações, além do fato do agrupamento da residência em zonas urbana e periurbana/rural não considerar exposições temporárias durante o lazer ou se houve residência temporária em outras regiões, o que pode representar um viés de análise (8).

Destaca-se, ainda, o fato de o levantamento de dados ter sido realizado em período de seis meses, além de ter sido executado durante a pandemia de covid-19, o que pode ter influenciado na procura por atendimento médico no período da coleta dos dados.

Ainda assim, considera-se este trabalho importante no cenário das doenças bolhosas autoimunes no Brasil, visto que o pênfigo, principalmente o PV, apresenta alta morbidade e, em muitos casos, o atraso no diagnóstico acarreta perda de qualidade de vida e aumento do risco de eventos adversos pelas medicações utilizadas para o seu tratamento. Ressalta-se a importância de se conhecer melhor as características epidemiológicas e clínicas dessas doenças a nível estadual, a fim de se otimizar seu reconhecimento e manejo.

Conclusão

Esse estudo avaliou as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com PFE e PV atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, sendo pioneiro no estudo epidemiológico de PV em Minas Gerais.

Com base na análise dos resultados, sugere-se que estejam em concordância com a literatura recente nacional, que indica uma tendência de inversão de prevalência entre PFE e PV.

As semelhanças epidemiológicas entre os casos de PV e de PFE, inclusive com alguns autores sugerindo a denominação de PV endêmico, não foram identificadas nesse trabalho, em discrepância com estudos brasileiros recentes – os grupos mantêm diferenças estatisticamente significativas nas principais variáveis, como idade e zona de moradia. Ao contrário, o termo “endêmico” demonstrou ser adequado para caracterizar os casos de PF deste estudo, que tinham início da doença em idade menor e, na maioria, residiam em áreas rurais e periurbanas, próximas a vegetações e cursos d’água.

Pesquisas que avaliem os pacientes de serviços de referência e especialistas representativos de todas as regiões de Minas Gerais são necessárias, a fim de se obter um conhecimento sobre os pênfigos o mais próximo da realidade do estado.

Referências Bibliográficas

1. Pires CA, Viana VB, Araújo FC, Müller SF, Oliveira MS, Carneiro FR. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(4):556-61.
2. Celere BS, Vernal S, La Serra L, Franco Brochado MJ, Moschini LE, Roselino AM et al. Spatial distribution of pemphigus occurrence over five decades in Southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(6):1737-45.
3. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):638-50.
4. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, Campbell I, Aoki V, Rivitti EA et al. Endemic pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):895-9.
5. Gonçalves GA, Brito MM, Salathiel AM, Ferraz TS, Alves D, Roselino AM. Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: analysis of a 21-year historical series. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1109-12.
6. Celere BS, Vernal S, Brochado MJF, Segura-Muñoz SI, Roselino AM. Geographical foci and epidemiological changes of pemphigus vulgaris in four decades in Southeastern Brazil. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1494-6.
7. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Levantamento sobre atendimento de dermatoses bolhosas autoimunes nos serviços credenciados de dermatologia do Brasil. Rio de Janeiro, 2014. Comunicação pessoal.
8. Pimentel LCF. Perfil sociodemográfico e distribuição dos casos de pênfigo foliáceo endêmico nas diferentes regiões do estado de Minas Gerais, no período de 2005 a 2006. Belo Horizonte. Dissertação [Mestrado em Clínica Médica] – Faculdade de Medicina da UFMG; 2008.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Classificação Nacional de Atividades Econômicas. 2ª edição. Rio de Janeiro: IBGE. 2015.

10. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026.
11. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255-70.
12. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):20-32.
13. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011; 29(3):405-12.
14. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(4):657-69.
15. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentations and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):1-25.
16. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264-78.
17. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018;10(2):95-106.
18. Venugopal SS, Murrel DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):373-80.
19. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA; Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol*. 2015;42(1):18-26.
20. Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Friedman H et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem). "The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research". *J Invest Dermatol*. 1992;98(6):847-50.
21. Diaz LA, Prisanh P, Qaqish B, Temple BR, Aoki V, Hans-Filho G et al. A *Lutzomyia longipalps* Salivary Protein Induces Cross-Reactive Antibodies to Pemphigus Autoantigen Desmoglein 1. *J Invest Dermatol*. 2020;140(12):2332-42.

22. Auad A. Pênfigo Foliáceo Sul-Americano no Estado de Goiás. *Rev Pat Trop.* 1972;2:293-346.
23. Lee E, Lendas KA, Chow S, Pirani Y, Gordon D, Dionisio R et al. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol.* 2006;67(1-2):125-39.
24. Sinha AA. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):381-91.
25. Laskarus G, Sklavounou A, Stavrou A, Stavropoulou K. Familial pemphigus vulgaris with oral manifestations affecting two Greek families. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(1):49-53.
26. Katzenelson V, David M, Zamir R, Mellibovsky J, Idises C, Sandbank M. Familial pemphigus vulgaris. *Dermatologica.* 1990;181(1):48-50.
27. Starzycki Z, Chorzelski TP, Jablonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol.* 1998;37(3):211-4.
28. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens.* 1997;49(1):35-40.
29. Campbell I, Cunha P, Rocha R, Reis V, Hans Filho G, Friedman H et al. Pênfigo foliáceo endêmico/fogo selvagem. *An Bras Dermatol.* 2001;76(1):13-33.
30. Murrel DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):575-85.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho é pioneiro no estudo do PV em Minas Gerais. Evidencia características dessa doença em um serviço de referência no estado e pode servir como base e inspiração para futuros estudos do tema.

Verificou-se que as principais características epidemiológicas e clínicas do PFE e PV no Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH são distintas e sugere-se que esteja ocorrendo aumento na proporção de casos de PV, em detrimento aos de PFE, no serviço. Assim, é possível vislumbrar a possibilidade de que a inversão de prevalência entre PFE e PV seja uma realidade também em Minas Gerais, mas a confirmação dessa hipótese só poderá ser feita baseada em estudos que abranjam serviços de todo o estado.

A partir da população do Serviço, não é possível utilizar o termo PV endêmico para caracterizar os pacientes com essa doença.

As características dos pacientes com PFE tem se mantido semelhante ao longo dos últimos 13 anos.

A distribuição dos casos por localidades no início da manifestação das doenças pode refletir a limitação do trabalho ter abordado pacientes de um único serviço do estado.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE PÊNFIGOS FOLIÁCEO E VULGAR DO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG, de responsabilidade da pesquisadora Vanessa Martins Barcelos Ayres, aluna do Mestrado da disciplina Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto do Hospital das Clínicas (HCUFMG/EBSERH).

O convite para participar deste estudo ocorre devido ao fato do(a) Sr.(a) apresentar a doença pênfigo foliáceo ou pênfigo vulgar, as quais são doenças crônicas que resultam na formação de bolhas na pele ou mucosas (boca, olhos, nariz, genitálias). Apesar dos primeiros casos dessas doenças terem sido relatadas no Brasil no início do século XX, ainda hoje pouco se conhece sobre o que causa o surgimento dessas doenças, como elas se manifestam e quem são os grupos de risco para desenvolvê-las no Brasil e, principalmente, em Minas Gerais.

O objetivo desta pesquisa é identificar melhor algumas características dos pacientes com pênfigo atendidos neste serviço, como gênero, idade, escolaridade, profissão, cidade de origem, local do corpo onde iniciaram as bolhas, tempo de evolução e tipo de tratamento realizado para controle da doença. Além disso, o estudo ainda tem por objetivo identificar de quais regiões de Minas Gerais são os pacientes, comparar os dados com estudos anteriores e conhecer melhor as características do pênfigo vulgar na nossa população. A partir destas informações, será possível conhecer melhor as doenças, o que ajudará no controle e tratamento delas, no futuro.

A pesquisa será realizada através do preenchimento de um questionário pelo pesquisador com a ajuda do(a) Sr.(a), em um único momento, enquanto aguarda a consulta de rotina. O tempo de preenchimento é cerca de 20 minutos. Não será necessário o deslocamento em dias diferentes ao programado para a consulta, nem será necessária a coleta de exames. Além disso, ao concordar em participar desta pesquisa, o(a) Sr.(a) autoriza a consulta a dados do seu prontuário referentes às suas consultas no ambulatório de dermatologia.

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e o(a) Sr.(a) não terá gastos nem receberá pagamento por ela. Da mesma forma, caso precise de acompanhante, ele também não receberá nenhum pagamento. O(a) Sr.(a) pode recusar em participar sem que isso traga prejuízo na sua relação com os pesquisadores ou no seu acompanhamento médico neste serviço. Caso concorde em participar, a qualquer momento, o(a) Sr.(a) pode desistir e retirar o seu consentimento.

O risco em participar desta pesquisa existe pela possibilidade do preenchimento do questionário trazer lembranças associadas à doença, que podem trazer

desconforto. Esse risco será reduzido utilizando consultório próprio, em ambiente confortável e acolhedor. Além do suporte pela equipe responsável pela assistência, caso seja necessário o(a) Sr(a) será encaminhado(a) para atendimento psicológico no próprio hospital. Caso sinta qualquer sentimento negativo durante a pesquisa, o(a) Sr.(a) pode interromper e desistir da sua participação.

Todas as informações concedidas são confidenciais. A sua identidade e participação nesta pesquisa é sigilosa e nenhum tipo de identificação individual será feita na apresentação dos resultados. Estes resultados serão publicados apenas em literatura médica e serão guardados pelo período de 5 anos após o término da pesquisa.

O(a) Sr.(a) receberá uma via deste termo. Caso tenha dúvidas sobre a sua participação nesta pesquisa, o(a) Sr.(a) pode entrar em contato com os pesquisadores. Caso existam dúvidas relacionadas aos aspectos éticos, o contato pode ser feito com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (contatos ao final do termo).

Ao assinar este termo, o(a) Sr.(a) indica que leu e compreendeu este documento, esclareceu possíveis dúvidas com o pesquisador e concorda em participar de forma voluntária desta pesquisa.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Vanessa Martins Barcelos Ayres

Flávia Vasques Bittencourt

Marcelo Grossi Araújo

Everton Siviero do Vale

Alameda Vereador Álvaro Celso, 55 – Centro, Belo Horizonte/MG – CEP 30150-260. Telefone: (31) 33079560

CEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG:

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br . Tel: 34094592

APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TALE **PARA MENORES DE 13 A 17 ANOS**

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE PÊNFIGOS FOLIÁCEO E VULGAR DO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG, que será aplicada pela pesquisadora Vanessa Martins Barcelos Ayres, aluna do Mestrado da disciplina Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto do Hospital das Clínicas (HCUFMG/EBSERH).

O convite para participar deste estudo ocorre devido ao fato de você apresentar a doença pênfigo foliáceo ou pênfigo vulgar, que são doenças que apresentam bolhas na pele ou boca, olhos, nariz e genitálias. Apesar dos primeiros casos dessas doenças terem sido identificadas no Brasil há mais de 100 anos, ainda hoje pouco se conhece sobre o que causa essas doenças, como elas se manifestam e quem são os grupos de risco de tê-las no Brasil e, principalmente, em Minas Gerais.

O objetivo desta pesquisa é conhecer melhor algumas características dos pacientes com pênfigo atendidos neste serviço, como sexo, idade, escolaridade, profissão, cidade de origem, local do corpo onde iniciaram as bolhas, tempo de evolução e tipo de tratamento realizado para controle da doença. Além disso, o estudo ainda objetiva identificar de quais regiões de Minas Gerais são os pacientes, comparar os resultados com estudos anteriores e conhecer melhor as características do pênfigo vulgar na nossa população. Assim, será possível conhecer melhor essas doenças, o que ajudará no controle e tratamento delas, no futuro.

A pesquisa será realizada através do preenchimento de um questionário pelo pesquisador com a sua ajuda e do seu responsável legal, em um único momento, enquanto aguarda a sua consulta. O tempo de preenchimento é cerca de 20 minutos. Não será necessário vir ao ambulatório em dias diferentes ao programado para a consulta, nem será necessária a coleta de exames, como de sangue. Além disso, ao concordar em participar desta pesquisa, você autoriza a consulta a dados do seu prontuário sobre as suas consultas no ambulatório de dermatologia.

A sua participação nesta pesquisa não é obrigatória e você não terá gastos nem receberá pagamento por ela, nem seu responsável ou acompanhante. Você pode recusar em participar sem que isso prejudique o seu acompanhamento médico neste serviço. Se, após concordar em participar, você se arrepender, você pode desistir da participação a qualquer momento.

O risco em participar desta pesquisa existe pela possibilidade do preenchimento do questionário poder trazer lembranças associadas ao início da doença, que

podem te trazer desconforto. Esse risco será diminuído utilizando consultório próprio, em ambiente confortável e acolhedor. Além da assistência pela sua equipe responsável, caso seja necessário você será encaminhado(a) para atendimento psicológico no próprio hospital. Caso sinta qualquer sentimento negativo durante a pesquisa, você pode interromper e desistir da sua participação.

Todas as informações fornecidas são confidenciais. A sua identidade e participação nesta pesquisa é segredo e nenhum tipo de identificação individual será feita na apresentação dos resultados. Estes resultados serão publicados apenas em meios científicos e serão guardados pelo período de 5 anos após o término da pesquisa.

Você receberá uma via deste termo. Caso tenha dúvidas sobre a sua participação nesta pesquisa, você pode pedir para seu representante legal entrar em contato com os pesquisadores. Caso existam dúvidas relacionadas aos aspectos éticos, o contato pode ser feito com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (contatos ao final do termo).

Ao assinar este termo, você indica que leu e compreendeu este documento, esclareceu suas dúvidas com o pesquisador e concorda em participar de forma voluntária desta pesquisa.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura do menor de 13 a 17 anos

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Vanessa Martins Barcelos Ayres

Flávia Vasques Bittencourt

Marcelo Grossi Araújo

Everton Siviero do Vale

Alameda Vereador Álvaro Celso, 55 – Centro, Belo Horizonte/MG – CEP 30150-260. Telefone: (31) 33079560

CEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG:

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br . Tel: 34094592

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE RESPONSÁVEL PELO PACIENTE MENOR DE 13 a 17 ANOS

O(a) seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE PÊNFIGOS FOLIÁCEO E VULGAR DO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG, de responsabilidade da pesquisadora Vanessa Martins Barcelos Ayres, aluna do Mestrado da disciplina Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto do Hospital das Clínicas (HCUFMG/EBSERH).

O convite para participar deste estudo ocorre devido ao fato do(a) seu(sua) filho(a) apresentar a doença pênfigo foliáceo ou pênfigo vulgar, as quais são doenças crônicas que resultam na formação de bolhas na pele ou mucosas (boca, olhos, nariz, genitálias). Apesar dos primeiros casos dessas doenças terem sido relatadas no Brasil no início do século XX, ainda hoje pouco se conhece sobre o que causa o surgimento dessas doenças, como elas se manifestam e quem são os grupos de risco para desenvolvê-las no Brasil e, principalmente, em Minas Gerais.

O objetivo desta pesquisa é identificar melhor algumas características dos pacientes com pênfigo atendidos neste serviço, como gênero, idade, escolaridade, profissão, cidade de origem, local do corpo onde iniciaram as bolhas, tempo de evolução e tipo de tratamento realizado para controle da doença. Além disso, o estudo ainda tem por objetivo identificar de quais regiões de Minas Gerais são os pacientes, comparar os dados com estudos anteriores e conhecer melhor as características do pênfigo vulgar na nossa população. A partir destas informações, será possível conhecer melhor as doenças, o que ajudará no controle e tratamento delas, no futuro.

A pesquisa será realizada através do preenchimento de um questionário pelo pesquisador com a ajuda do(a) Sr.(a) e do(a) seu(sua) filho(a), em um único momento, enquanto aguardam a consulta de rotina. O tempo de preenchimento é cerca de 20 minutos. Não será necessário o deslocamento em dias diferentes ao programado para a consulta, nem será necessária a coleta de exames. Além disso, ao concordar em participar desta pesquisa, o(a) Sr.(a) autoriza a consulta a dados do prontuário do(a) seu(sua) filho(a) referentes às consultas dele(a) no ambulatório de dermatologia.

A participação dele(a) nesta pesquisa é voluntária e o(a) Sr.(a) não terá gastos nem receberá pagamento por ela. Da mesma forma, caso precise de acompanhante, ele também não receberá nenhum pagamento. O(a) Sr.(a) pode recusar que o(a) seu(sua) filho(a) participe sem que isso traga prejuízo na relação dele(a) com os pesquisadores ou no acompanhamento médico neste serviço.

Caso concorde em participar, a qualquer momento, o(a) Sr.(a) pode desistir e retirar o seu consentimento.

O risco em participar desta pesquisa existe pela possibilidade do preenchimento do questionário trazer lembranças associadas à doença, que podem trazer desconforto. Esse risco será reduzido utilizando consultório próprio, em ambiente confortável e acolhedor. Além do suporte pela equipe responsável pela assistência, caso seja necessário o(a) seu(sua) filho(a) será encaminhado(a) para atendimento psicológico no próprio hospital. Caso sinta qualquer sentimento negativo durante a pesquisa, o(a) Sr.(a) pode interromper e desistir da sua participação.

Todas as informações concedidas são confidenciais. A identidade do(a) seu(sua) filho(a) e participação nesta pesquisa é sigilosa e nenhum tipo de identificação individual será feita na apresentação dos resultados. Estes resultados serão publicados apenas em literatura médica e serão guardados pelo período de 5 anos após o término da pesquisa.

O(a) Sr.(a) receberá uma via deste termo. Caso tenha dúvidas sobre a participação do(a) seu(sua) filho(a) nesta pesquisa, o(a) Sr.(a) pode entrar em contato com os pesquisadores. Caso existam dúvidas relacionadas aos aspectos éticos, o contato pode ser feito com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (contatos ao final do termo).

Ao assinar este termo, o(a) Sr.(a) indica que leu e compreendeu este documento, esclareceu possíveis dúvidas com o pesquisador e concorda que seu(sua) filho(a) participe de forma voluntária desta pesquisa.

Belo Horizonte, _____ **de** _____ **de** _____

Assinatura do responsável legal do(a): _____

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Vanessa Martins Barcelos Ayres

Flávia Vasques Bittencourt

Marcelo Grossi Araújo

Everton Siviero do Vale

Alameda Vereador Álvaro Celso, 55 – Centro, Belo Horizonte/MG – CEP 30150-260. Telefone: (31) 33079560

CEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG:

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br . Tel: 34094592

APÊNDICE D

CADASTRO NO AMBULATÓRIO DE DOENÇAS BOLHOSAS DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG – PÊNFIGOS

Iniciais: _____ Registro na pesquisa: _____ Data de entrada: ____/____/____

Prontuário: _____ Sexo: M F Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____

Naturalidade: _____

Procedência: _____

Profissão: _____

IDENTIFICAÇÃO COMPLEMENTAR

Diagnóstico: Pênfigo Foliáceo Pênfigo Vulgar (mucoso mucocutâneo)

Data do diagnóstico (mês/ano) : _____/_____/_____

Ingresso no HC-UFMG (mês/ano): _____/_____/_____

Endereços anteriores e ao diagnóstico: _____

Profissões anteriores e ao diagnóstico: _____

ANAMNESE

Topografia inicial dos sintomas/lesões:

Couro cabeludo Face Tronco MMSS MMII Palmas/plantas

Área fotoexposta Área flexural Área extensora

Mucosa oral Mucosa genital Mucosa ocular Outra mucosa

Disseminação das lesões:

Dias_____ Semanas_____ Meses_____ Anos_____

Fatores desencadeantes:

Sol Estresse físico (acidente, cirurgia, doença) Estresse emocional

Picada de inseto

Medicamentos

Outros_____

Fatores agravantes: _____

Fatores atenuantes:

HISTÓRIA FAMILIAR

Pênfigo

Não Sim – Parentesco _____ Consanguinidade?

Não Sim

Outras doenças (atopia, endocrinopatia, doença autoimune)

Não Sim – Qual?

CASOS DE PÊNFIGO NA REGIÃO

Não Sim

HISTÓRIA SOCIAL

Escolaridade:

Ensino fundamental incompleto Ensino fundamental completo Ensino médio incompleto Ensino médio completo Ensino superior incompleto Ensino superior completo Pós-graduação/Mestrado/Doutorado

Moradia:

Zona urbana Zona periurbana Zona rural

Rios/riachos próximos Vegetação próxima

Inseto predominante (mosca, pernilongo, borrachudo, etc.):

HISTÓRIA PREGRESSA DA DOENÇA

Estádio clínico (PF) :

Forma inicial localizada (frustra)

Forma generalizada (bolhosa-esfoliativa eritrodérmica ceratósica disseminada)

Forma crônica localizada (hiperpigmentada/ceratósica)

Tratamentos anteriores:

Corticoterapia (PDN Outro _____)

Dose máxima _____ Resposta Total Parcial Ausente

Dapsona

Azatioprina Ciclosporina Pulsoterapia (ciclofosfamida metilprednisolona) Imunobiológico Outro _____

Resposta ao poupador/imunossupressor Total Parcial Ausente

Recaídas:

1. Mês/ano: _____ Doses: _____

Conduta: _____

2. Mês/ano: _____ Doses: _____

Conduta: _____

- 3. Mês/ano: _____ Doses: _____
Condução: _____
- 4. Mês/ano: _____ Doses: _____
Condução: _____
- 5. Mês/ano: _____ Doses: _____
Condução: _____

EXAMES COMPLEMENTARES

Anatomopatológico (Data _____ Nº da lâmina _____
Laboratório _____)

Imunofluorescência direta

Não realizada Negativa Positiva -
Tipo? _____

Imunofluorescência indireta

Não realizada Negativa Positiva: _____ Título

ANEXO A

FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE PÊNFIGOS FOLIÁCEO E VULGAR DO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG, NO PERÍODO DE 2019 E 2020

Pesquisador: FLAVIA VASQUES BITTENCOURT

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42515221.1.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.633.416

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de mestrado com objetivo de estudar a casuística de casos de pênfigo foliáceo e pênfigo vulgar no serviço de dermatologia do HC/UFMG. O projeto irá identificar e descrever características de apresentação, tratamento e evolução dos casos. Os procedimentos incluem uma entrevista com os pacientes e análise de dados de prontuário.

Critério de Inclusão:

Pacientes acompanhados no ambulatório de dermatologia do HC-UFMG com diagnóstico de PF e PV entre outubro de 2019 e março de 2020. Os pacientes menores de 18 anos deverão ter o consentimento do seu responsável legal.

Critério de Exclusão:

Pacientes que se recusarem a participar do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

O perfil clínico-epidemiológico de pacientes de PF é diferente daqueles de PV no que diz respeito a

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.633.416

variáveis sócio-demográficas e comorbidades associadas.

Objetivo Primário:

Descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com PF e PV atendidos no período de um ano no ambulatório de dermatologia do HCUFGM/ Ebserh

Objetivo Secundário:

Verificar a procedência dos casos por microrregiões do estado de Minas Gerais
Caracterizar o quadro clínico inicial
Identificar as comorbidades anteriores ao diagnóstico e posteriores ao tratamento, correlacionando com o tipo de medicamento e dose empregada

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A entrevista poderá causar algum tipo de constrangimento ao paciente, como relembrar situações ligadas ao seu adoecimento. Isso será minimizado explicando o porquê do questionário, a importância do estudo e realizando a entrevista em local que dê privacidade ao paciente, antes da sua consulta a fim de que não cause atrasos para ele. Os dados serão apresentados em reuniões e congressos e serão publicados sejam eles favoráveis ou não. Será garantido o sigilo para todas as informações obtidas.

Benefícios:

O conhecimento de dados epidemiológicos e clínicos de um serviço de referência no tratamento de doenças bolhosas no estado de Minas Gerais fornecerá elementos para a avaliação de condutas adotadas e trará subsídios para a discussão com a literatura médica específica da área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto simples e de baixo risco ético que visa conhecer a casuística do HC com pênfigo. O projeto irá identificar características clínico epidemiológicas da casuística local atualizando informações sobre a abordagem dessas doenças e trazendo novas informações sobre pênfigo vulgar que segundo os autores não é devidamente estudado.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.633.416

Os pesquisadores irão obter TCLE dos participantes, mas apresentam também TCUD. Há TALE para menores (13-17 anos) na mesma linguagem do TCLE para adultos. Entretanto, a linguagem de ambos é muito simples e acessível. Menciona-se que não haverá pagamento, que não haverá visita especial para a consulta (portanto não haverá reembolsos), mas que também não haverá gastos. Haverá uma entrevista de 20 minutos que será realizada em uma visita de rotina para o acompanhamento da doença. Há menção da liberdade de não participar e de sair da pesquisa a qualquer momento. Não há espaço para rubricas nas páginas não assinadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

TCLE para pais/responsáveis – Adequado (ver recomendação)

TCLE para participantes – Adequado (ver recomendação)

TALE – Adequado (ver recomendação)

Projeto completo – Adequado

Folha de rosto – Adequada

Parecer consubstanciado do Departamento de Clínica Médica aprovando o projeto

Anuência do GEP

Anuência da unidade funcional

TCUD

Recomendações:

O TCLE deve ser rubricado em todas as páginas assinadas, conformes regras de boas práticas clínicas e orientações da CONEP e resoluções pertinentes.

Portanto, os pesquisadores devem garantir a rubrica de todas as páginas do TCLE e paginação, espaço para rubrica do pesquisador que aplicou o TCLE e do participante de pesquisa (ou seu responsável).

No documento “Informações Básicas do Projeto” o cronograma prevê o início da “coleta de dados” em 01/03/2020, portanto, sem a devida aprovação do projeto pelo CEP-UFMG. O cronograma deve ser reavaliado e o projeto só deve ser iniciado após a aprovação do CEP.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.633.416

No documento "Informações Básicas do Projeto" é descrito que participarão da pesquisa 120 pacientes, enquanto no projeto e no parecer do Departamento 135. Essa informação deve ser a mesma em todos os documentos.

Caso os pesquisadores resolvam utilizar as imagens (fotos) da doença (bolhas na pele ou mucosas) do participante e elas não sejam utilizadas apenas pela equipe de pesquisa e tenha possibilidade de ser divulgada (Ex: artigos, congressos), é preciso pedir autorização de uso da imagem do participante para fins de divulgação no TCLE.

Nos TCLEs e TALE: Deve-se esclarecer com quem e onde serão armazenados os dados coletados até a sua destruição.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis smj pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1510753.pdf	27/01/2021 16:21:40		Aceito
Declaração de concordância	Parecerclinicamedica.pdf	27/01/2021 16:20:00	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecerunidadefuncional.pdf	27/01/2021 16:19:04	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmenor.docx	27/01/2021 16:17:56	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.633.416

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEmenor.docx	27/01/2021 16:17:44	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	27/01/2021 16:16:47	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	27/01/2021 16:12:04	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	ParecerCOEP.pdf	27/01/2021 16:11:16	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.pdf	27/01/2021 16:09:57	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Parecer Anterior	Parecerdoprojeto.pdf	27/01/2021 16:09:21	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	27/01/2021 16:08:00	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Abril de 2021

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br