

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DISTRIBUIÇÃO
DOS CASOS DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO
NAS DIFERENTES REGIÕES DO ESTADO DE
MINAS GERAIS, NO PERÍODO DE 2005 A 2006**

LUCIANA CÔNSOLI FERNANDES PIMENTEL

Belo Horizonte
2008

LUCIANA CÔNSOLI FERNANDES PIMENTEL

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DISTRIBUIÇÃO
DOS CASOS DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO
NAS DIFERENTES REGIÕES DO ESTADO DE
MINAS GERAIS, NO PERÍODO DE 2005 A 2006**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes.

Co-orientador: Prof. Everton Siviero do Vale.

Belo Horizonte

2008

Ao meu marido, Marcelo, e meu filho, Tiago.

Alegria da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes, pela sua orientação ajuda, idéias e disponibilidade.

Ao meu co-orientador, Prof. Everton Siviero do Vale, pela amizade, orientação e tempo dispensado.

Aos demais professores, médicos, residentes e funcionários do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG que, de alguma maneira, colaboraram para a execução deste estudo.

Ao Prof. Dr. Jackson Machado-Pinto e Prof^a. Maria Silvia Laborne Alves de Sousa, da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, que facilitaram o acesso às papeletas dos pacientes de pênfigo foliáceo endêmico do serviço.

A Prof^a. Dra. Sônia Antunes de Oliveira Mantese, Chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Uberlândia, que gentilmente enviou os dados dos pacientes atendidos em seu ambulatório.

Aos colegas dermatologistas do estado, que responderam os questionários recebidos, possibilitando a realização deste trabalho.

A minha família, pela compreensão nos momentos de ausência e pelo estímulo para a conclusão deste projeto.

RESUMO

O pênfigo foliáceo é dermatose bolhosa auto-imune, esporádica em todo o mundo e endêmica em alguns estados brasileiros, onde recebe o nome de pênfigo foliáceo endêmico ou fogo selvagem (PFE/FS). A distribuição do PFE/FS no Brasil tem se modificado ao longo dos anos. Em regiões onde a prevalência era alta, houve redução do número de casos e novos focos surgiram. Este estudo avaliou a prevalência da doença em Minas Gerais, suas características epidemiológicas e a distribuição nas mesorregiões geográficas do estado. O trabalho foi desenvolvido por meio de análise dos prontuários de doentes de PFE/FS do Ambulatório de Doenças Bolhosas do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, assim como envio de questionários a dermatologistas associados da Sociedade Brasileira de Dermatologia em Minas Gerais e aos principais serviços de atendimento a doentes dermatológicos no estado. Foram observados 256 pacientes no estado de Minas Gerais nos anos de 2005 e 2006. A prevalência da doença foi de 1,22 por 100.000 habitantes. Não houve diferença em relação a sexo. A predominância da doença foi na zona rural, em indivíduos da cor parda, ocorrendo acometimento de familiares geneticamente relacionados (5,1%). A faixa etária mais atingida foi dos 22 aos 45 anos (46,88%), que coincide com a de maior número de indivíduos no estado. A análise estatística, levando em conta dados da população, mostrou incidência menor até os 12 anos e igual nas outras faixas etárias. As profissões do lar/doméstica e de lavrador foram as mais atingidas. A mesorregião com o mais alto número de casos foi a Metropolitana de Belo Horizonte (39,68%), seguida por Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba (21,43%), Zona da Mata (6,75%), Vale do Rio Doce (5,56%), Jequitinhonha e Sul/Sudoeste (5,16% cada), Oeste (3,97%), Norte e Central (3,57% cada) e Campo das Vertentes (0,79%). Na região Noroeste e Vale do Mucuri não foram registrados casos. Ao comparar esses dados com estudos anteriores, realizados nos anos de 1945 e 1990, verifica-se que a incidência e a prevalência da doença estão diminuindo no estado. A região Metropolitana de Belo Horizonte é o foco mais importante, seguido pelo Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, que vem apresentando porcentagem crescente de casos ao longo dos anos.

Palavras-chave: Pênfigo. Prevalência. Incidência.

ABSTRACT

Pemphigus foliaceus is an autoimmune blistering disease, which is endemic in some Brazilian states where it is named "endemic pemphigus foliaceus" or "*fogo selvagem*" (EPF/FS) and which occurs sporadically elsewhere in the world. The geographic distribution of endemic pemphigus foliaceus has been changing gradually over the years. Its frequency has dropped in areas where it was highly prevalent in the past, and new cases have been detected in areas previously free of the disease. This study evaluates the prevalence of the disease in the state of Minas Gerais, its epidemiologic characteristics and its distribution in geographic regions. The study was developed by the analysis of the charts of patients who were been treated in the Dermatology Clinic at the University Hospital in the state of Minas Gerais - Hospital das Clínicas da UFMG - and at Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte as well as by a questionnaire sent to all dermatologists, members of the Brazilian Society of Dermatology in Minas Gerais, and to main dermatology care units in the state. The disease was diagnosed in 256 patients in the state of Minas Gerais between 2005 and 2006. The prevalence of EPF/FS was 1.22 per 100.00 inhabitants. Both sexes were equally affected. There was a predominance of patients in rural areas, and in non-whites. Genetically related family members were affected in some cases (5,1%). The disease was more frequent in individuals between 22-45 years of age (46.88%), which happens to be the most represented age group in the state. Statistical analysis has shown lower incidence in children under the age of 12. However, that was not true for the other age groups. Housewives and domestic employees as well as farmers were more commonly affected than other professions. The Metropolitan region of Belo Horizonte showed the greatest number of cases (39.68%), followed by Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba (21.43%), Zona da Mata (6.75%), Vale do Rio Doce (5.56%), Jequitinhonha and Sul/Sudoeste (5.16% each), Oeste (3.97%), Norte and Central (3.57% each) and Campo das Vertentes (0.79%). No patients of EPF/FS were diagnosed in the Noroeste region and Vale do Mucuri during the two year period of the study. When comparing this study with the ones carried out in 1945 and 1990, it is evident that both the incidence and the prevalence of the disease are decreasing in the state. The Metropolitan region of Belo Horizonte is the most important focus and Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba ranks second in number of cases, with a growing percentage of patients through the years.

Key words: Pemphigus. Prevalence. Incidence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

- Figura 1** Mapa do estado de Minas Gerais e divisão das 12 mesorregiões.....43
- Figura 2** Distribuição cronológica dos focos de PFE/FS no Brasil, período de 1900 a 2001 (EMPINOTTI, 2004).....61

Gráficos

- Gráfico 1** Mesorregiões com porcentagem crescente de casos de PFE/FS ao longo dos anos.....48
- Gráfico 2** Mesorregiões com porcentagem crescente e decrescente de casos de PFE/FS ao longo dos anos.....48
- Gráfico 3** Mesorregião com porcentagem decrescente e crescente de casos de PFE/FS ao longo dos anos.....49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento, no período de 2005-2006.....	36
Tabela 2	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no Estado de Minas Gerais (2005-2006) por local de atendimento e ano de início da doença.....	37
Tabela 3	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e sexo, no período de 2005-2006.....	37
Tabela 4	Comparação do número de pacientes no estudo (2005-2006) e população do estado de Minas Gerais por sexo.....	38
Tabela 5	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais (2005-2006) por local de atendimento e residência.....	38
Tabela 6	Comparação do número de pacientes no estudo (2005-2006) e população do estado de Minas Gerais por residência.....	39
Tabela 7	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e faixa etária, no período de 2005 - 2006.....	39
Tabela 8	Incidência de PFE/FS nos pacientes de Minas Gerais por faixa etária, no período de 2005-2006.....	40
Tabela 9	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e familiares acometidos, no período de 2005-2006.....	40
Tabela 10	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e método diagnóstico, no período de 2005-2006.....	41
Tabela 11	Distribuição dos pacientes com PFE/FS atendidos no HC-UFMG no período de 2005-2006, de acordo com a cor da pele.....	41
Tabela 12	Distribuição dos pacientes com PFE/FS atendidos no HC-UFMG no período de 2005-2006, de acordo com a profissão.....	42

Tabela 13	Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por cidade de procedência e região do estado.....	44
Tabela 14	Distribuição dos pacientes com PFE/FS nas diversas mesorregiões do estado de Minas Gerais nos anos até 1945, 1985-1987 e 2005-2006.....	46
Tabela 15	Comparação entre as mesorregiões de Minas Gerais e número de pacientes de PFE/FS por período.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Dsg	Desmogleína
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FS	Fogo selvagem
HC	Hospital das Clínicas
HLA	<i>Human leukocyte antigens</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFD	Imunofluorescência direta
IFI	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G
PF	Pênfigo foliáceo
PFE	Pênfigo foliáceo endêmico
SC-BH	Santa Casa Belo Horizonte
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Unimontes	Universidade Montes Claros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Objetivos.....	16
1.1.1 Objetivo geral.....	16
1.1.2 Objetivos específicos.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Histórico.....	19
2.2 Pênfigo foliáceo endêmico no estado de Minas Gerais.....	22
2.3 Etiologia.....	23
2.4 Quadro clínico e apresentação.....	25
2.5 Diagnóstico.....	26
2.6 Tratamento.....	27
3 MÉTODOS.....	29
3.1 Primeira fase.....	31
3.2 Segunda fase.....	31
4 RESULTADOS.....	35
5 DISCUSSÃO.....	50
5.1 Prevalência do PFE/FS no estado de Minas Gerais.....	51
5.2 Incidência do PFE/FS no estado de Minas Gerais.....	52
5.3 Minas Gerais em relação a outros estados.....	52
5.4 Perfil epidemiológico dos pacientes.....	53
5.4.1 Sexo.....	53
5.4.2 Residência.....	54
5.4.3 Acometimento por faixa etária.....	55
5.4.4 Ocorrência de casos familiares.....	57
5.4.5 Cor.....	58
5.4.6 Profissão.....	59

5.5 Distribuição dos pacientes nas regiões geográficas do estado.....	59
5.5.1 Região Metropolitana de Belo Horizonte.....	60
5.5.2 Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba.....	60
5.5.3 Demais regiões.....	62
5.6 Principais características socioeconômicas e agropecuárias das regiões mais atingidas pelo PFE/FS no estado de Minas Gerais.....	64
5.7 Representatividade do Ambulatório de Doenças Bolhosas do Hospital das Clínicas da UFMG.....	65
6 CONCLUSÕES.....	67
7 REFERÊNCIAS.....	69
8 ANEXO.....	74

1 INTRODUÇÃO

O termo pênfigo refere-se a um grupo de doenças cutâneas caracterizadas pelo desenvolvimento de bolhas intra-epiteliais, com ou sem lesões mucosas, e pela presença de auto-anticorpos contra componentes do epitélio. Os pênfigos ocorrem esporadicamente em todo o mundo, com exceção do chamado fogo selvagem (FS), forma de pênfigo foliáceo endêmica no Brasil (DIAZ *et al.*, 1989a).

O pênfigo foliáceo (PF) é doença bolhosa auto-imune crônica da pele, que se caracteriza, histopatologicamente, pela formação de bolha acantolítica nas camadas superiores da epiderme e, imunologicamente, pela existência de auto-anticorpos circulantes e depositados nos espaços intercelulares da epiderme, responsáveis pelas lesões cutâneas.

Dois tipos de PF são reconhecidos: o *clássico*, descrito por Cazenave, em 1844, e, por esta razão, também chamado de pênfigo de Cazenave, que é raro e ocorre esporadicamente; e o endêmico (PFE), também conhecido como fogo selvagem, que é observado predominantemente em áreas rurais da América Latina e tem caráter endêmico em várias regiões do Brasil (CAMPBELL *et al.*, 2001; SAMPAIO *et al.*, 1994). Ambos apresentam o mesmo quadro clínico e a mesma base histopatológica e imunológica, diferenciando-se apenas por seus aspectos epidemiológicos (CAMPBELL *et al.*, 2001; CASTRO; PROENÇA, 1983; DIAZ *et al.*, 1989a).

O PFE/FS tem ocorrência familiar, incide predominantemente em adultos jovens e crianças que vivem próximo de córregos e rios, em áreas rurais e em algumas tribos indígenas. Não existe predileção por sexo ou raça e a endemicidade é sua principal característica. Apesar de observado de maneira esporádica em outros países da América do Sul como Paraguai, Argentina, Bolívia, Peru, Venezuela e Colômbia, a maior incidência é no Brasil, onde ocorre em vários estados (CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989a; PROENÇA; CASTRO, 1971).

A distribuição geográfica do PFE/FS tem se modificado gradativamente ao longo dos anos. A moléstia entrou em declínio em certas áreas onde a prevalência era sabidamente elevada; inversamente, outras regiões passaram a ter número progressivamente maior de casos (SOUSA, 1990). Entre os estados brasileiros que apresentaram focos endêmicos, destacam-se São Paulo, Minas

Gerais, Mato Grosso do Sul, Goiás e Paraná (CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989a).

Em alguns desses estados foram criados hospitais destinados exclusivamente ao atendimento e tratamento dos doentes com PFE/FS, o que facilitou o estudo e o registro dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da doença. No entanto, a partir da década de 1970, com a diminuição da incidência e melhor controle ambulatorial dos pacientes, a maioria desses centros foi desativada e muitos pacientes passaram a ser tratados em outros serviços, dificultando o acompanhamento epidemiológico da doença, uma vez que não é de notificação compulsória.

Apesar de não dispor de hospital específico de pênfigo, o primeiro levantamento epidemiológico da doença no Brasil foi realizado em Minas Gerais por Orsini de Castro, em 1927, com registro de 107 casos. Em 1945, o mesmo autor, em tese desenvolvida na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), apresentou o total de 478 casos. Estes estavam distribuídos irregularmente nas diversas regiões do estado, predominando na região metropolitana e na própria capital (ORSINI DE CASTRO, 1945).

Em 1990, estudo realizado no estado mostra diminuição no número de casos da doença. Foi encontrado o total de 318 doentes no período de 1985 a 1987 (SOUSA, 1990). A região metropolitana continuava com significativa prevalência de doentes, porém o Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba e o Vale do Rio Doce apresentavam aumento considerável na percentagem de casos do estado de Minas Gerais.

Estudos mais recentes realizados nos estados do Paraná e de São Paulo, dois importantes focos da doença, também mostraram o decréscimo considerável no número de casos (CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989a; EMPINOTTI *et al.*, 1990). Em São Paulo foi constatado não só declínio na frequência da doença, como também mudança do comportamento epidemiológico, com ausência de casos familiares, desaparecimento de focos endêmicos e aproximação da forma clássica da doença (PROENÇA, 1977).

1.1 Objetivos

Como o último estudo acerca da situação da endemia em Minas Gerais foi realizado há mais de 20 anos, faz-se necessário um novo levantamento. O presente trabalho visa a obter informações sobre a situação atual da doença no estado.

1.1.1 Objetivo geral

Levantar o número de casos de PFE/FS atendidos nos principais serviços de dermatologia do estado de Minas Gerais, assim como os atendidos em clínicas e consultórios privados, no período compreendido entre janeiro de 2005 e dezembro de 2006.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil epidemiológico dos casos deste estudo referente às seguintes características: sexo, cor, idade, profissão, procedência, residência e familiares acometidos.
- Comparar o perfil epidemiológico encontrado com aqueles de estudos anteriores realizados em Minas Gerais e outros estados brasileiros.
- Verificar a distribuição dos casos nas 12 mesorregiões do estado de Minas Gerais e comparar as regiões de maior prevalência, atualmente e nos estudos anteriores (1945 e 1990).
- Acompanhar a evolução da endemia em Minas Gerais e sua situação em relação a outros estados endêmicos do território brasileiro.
- Avaliar, de forma distinta, os casos atendidos no Ambulatório de Doenças Bolhosas do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e verificar a representatividade desses doentes em relação ao estado como um todo.

- Agregar informações obtidas às já existentes na literatura para que futuros estudos possam resultar em mais esclarecimentos dessa doença endêmica com intrigantes possibilidades etiológicas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

Embora existam relatos e referências de pacientes supostamente com PF no Brasil desde 1730, o precursor do estudo da doença foi o Professor Alexandre Cerqueira, da Universidade da Bahia, que em 1900 descreveu o primeiro caso de PFE/FS, embora suas observações não tenham sido publicadas (DIAZ *et al.*, 1989a; SOUSA, 1990).

O primeiro registro foi em 1903, quando Paes Leme descreveu casos típicos de PFE/FS na região da Mogiana, nordeste do estado de São Paulo. Entretanto, provavelmente devido à natureza circinada das lesões, o autor confundiu essa dermatose com uma micose, a tinha imbricada ou *tokelau* (DIAZ *et al.*, 1989a; SOUSA, 1990).

Em abril de 1912, em Belo Horizonte, durante o VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, foram comunicados novos casos de PFE/FS oriundos do estado de Minas Gerais e da região nordeste do estado de São Paulo (CAMPBELL *et al.*, 2001; ORSINI DE CASTRO, 1927).

Nos anos subseqüentes, novos casos de PFE/FS foram reportados em Minas Gerais, por Orsini de Castro, e no estado de São Paulo, por Vieira (CAMPBELL *et al.*, 2001; ORSINI DE CASTRO, 1927; VIEIRA, 1940; 1942).

A partir de então, verificou-se aumento progressivo do número de casos e teve início a fase de comunicações e publicações das grandes séries de pacientes, que estendeu-se por meio século, chegando até a década de 1980 (CAMPBELL *et al.*, 2001).

No decorrer da década de 1930, o número de casos de PFE/FS continuou a aumentar significativamente no estado de São Paulo e, nesse período, o grupo de pesquisadores que vinha trabalhando com a doença já havia identificado cerca de 350 pacientes crônicos necessitando de internação. Em 1939, era dramática a situação de elevado número de pacientes com PFE/FS que não tinham onde ser hospitalizados. O governo do estado decidiu, então, construir um hospital dedicado a cuidar exclusivamente dos pacientes com PFE/FS, inaugurando o Hospital Adhemar de Barros em agosto de 1940. Em 1948, já existiam 768 casos registrados, tornando-se o grande núcleo de estudo e

pesquisa dos aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da doença (CAMPBELL *et al.*, 2001; CAMPOS, 1942).

Em Minas Gerais, em 1945, Orsini de Castro procedeu a um estudo epidemiológico em que encontrou o total de 478 pacientes no período entre 1911 e 1945.

A partir dos anos 40, a endemia avançou no estado de São Paulo para oeste e sudeste, ultrapassando suas fronteiras; e a partir de 1950 ganharam projeção os focos dos estados de Goiás e Mato Grosso do Sul e, um pouco mais tarde, o do norte do Paraná (PROENÇA; CASTRO, 1971).

O estado de Goiás tornou-se, então, o foco mais numeroso da doença e em 1952 foi inaugurado o Hospital do Pênfigo de Goiânia. Em 1970, Auad descreveu a maior série já publicada, com 2.663 casos de PFE/FS registrados nesse hospital no período entre 1952 e 1970. De 1970 a dezembro de 1985, o número de casos novos de PFE/FS no hospital atingiu 2.380, somando o total de 5.043 pacientes entre 1952 e 1985 (AUAD, 1971; DIAZ *et al.*, 1989a).

Mato Grosso do Sul, apesar de não ter dados estatísticos disponíveis, também foi um grande foco da doença, com números provavelmente semelhantes aos de Goiás. O Hospital Adventista do Pênfigo, localizado em Campo Grande, capital do estado, aberto em 1952, apresentava censo diário de pacientes hospitalizados próximo do apurado no hospital de Goiânia (DIAZ *et al.*, 1989a).

No Paraná, até o ano de 1950, o PFE/FS era observado de maneira esporádica. Entretanto, a partir desse ano, registrou-se aumento gradual do número de casos. Um estudo realizado no período de 1940 a 1973 contabilizou 506 casos (MINELLI, 1976). O mesmo autor estendeu a pesquisa aos anos subseqüentes, encontrando o total de 632 doentes no período de 1940 a 1980 (MINELLI, 1985). A maioria dos doentes era procedente da região norte do estado, onde o clima é quente e úmido. A seguir, um novo foco endêmico na região oeste do estado apresentou 213 pacientes entre os anos de 1976 e 1988 (EMPINOTTI *et al.*, 1990).

Excetuando-se esses grandes focos, os demais estados e regiões do Brasil registram publicações numericamente pouco expressivas: os estados do Pará, em 1971, 15 pacientes; Ceará, em 1991, nove pacientes; Amazonas e Rio de Janeiro, em 1975, 10 e 14 pacientes, respectivamente (ACCIOLY; DIÓGENES,

1991; CAMPBELL *et al.*, 2001; MANSUR *et al.*, 1986; SILVA; BRITO, 1971; TALHARI; FERNANDES; ALECRIM, 1975).

Em setembro de 1987, no segundo encontro do Grupo Cooperativo de Pesquisa de Fogo Selvagem, na cidade de Goiânia, os membros chegaram ao consenso de que havia, até o momento, pelo menos 15.000 casos de PFE/FS no Brasil (DIAZ *et al.*, 1989a).

A partir da segunda metade da década de 1970, começou a diminuir o número de casos e redução da endemia, cujos focos outrora importantes praticamente desapareceram, como São Paulo e norte do Paraná (CAMPBELL *et al.*, 2001).

Em 1977, um estudo epidemiológico no estado de São Paulo permitiu constatar 41 casos, mostrando declínio na freqüência da doença e mudança no comportamento epidemiológico, pois, embora ainda houvesse predomínio no meio rural e em adultos jovens e crianças, não havia ocorrência de casos familiares (CAMPBELL *et al.*, 2001; PROENÇA, 1977). Outra investigação, realizada na região nordeste do estado, no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, entre 1973 e 1998, mostrou o total de 245 pacientes e incidência média de 9,4 novos casos por ano. Houve predomínio em mulheres, adultos jovens e trabalhadores da zona rural, caracterizando a região como foco remanescente de PFE/FS no estado (CHIOSSI; ROSELINO, 2001).

É provável que a queda na freqüência de PFE/FS no estado de São Paulo esteja relacionada ao avanço tecnológico, a alterações no meio ambiente e nos hábitos pessoais. Assim, a exposição a potenciais fatores etiológicos que precipitaram a doença no passado, não mais existentes no presente, pode ter alterado a epidemiologia local da doença. É importante destacar que a freqüência da doença caiu dramaticamente, apesar do crescimento exponencial da população no estado (DIAZ *et al.*, 1989a).

Um estudo recente, realizado no estado de Goiás, onde foi provavelmente o maior foco da doença no Brasil, ressaltou 210 pacientes diagnosticados no período de 1996 a 2001, atendidos no Hospital de Doenças Tropicais do estado. A incidência anual foi praticamente a mesma, o que mostra que houve estabilização da endemia. A maioria dos casos ocorreu a partir da adolescência, com ligeiro pico no adulto jovem. Não houve predileção por sexo. O coeficiente de incidência foi mais alto nos que residiam ou desenvolviam atividade

profissional no meio rural; e a ocorrência familiar estava presente em 18,1% dos pacientes, sendo mais expressiva entre irmãos (SILVESTRE; NETTO, 2005).

Ainda na região Centro-Oeste, no Distrito Federal, um estudo realizado no Hospital Universitário de Brasília, entre 1998 e 1999, mostrou o total de 196 pacientes. Houve predomínio em adultos jovens, sem preferência por sexo. Em contraste com o estudo de Goiânia, a doença acometeu predominantemente a população urbana, apesar de alguns pacientes relatarem temporadas em sítios ou fazendas (RIBEIRO *et al.*, 2005).

A história epidemiológica do PFE/FS mostra ascensão seguida de queda da endemia, que segue trajetória coincidente com o desbravamento e ocupação do território brasileiro. Atualmente, parece haver estabilização da endemia em áreas restritas, remanescentes dos grandes focos (CAMPBELL *et al.*, 2001).

2.2 Pênfigo foliáceo endêmico no estado de Minas Gerais

Os dois primeiros casos de pênfigo foliáceo registrados em Minas Gerais foram observados por Antônio Aleixo, em 1911, na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, e apresentados, em 1912, ao VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia (SOUSA, 1990).

Em 1927, Orsini de Castro, em tese de docência apresentada à Faculdade de Medicina de Belo Horizonte, reuniu 107 casos de pênfigo foliáceo até então observados no estado. O autor evidenciou maior frequência da doença no sexo feminino (56,07%) e na idade de 10 a 30 anos e concluiu que o PFE/FS era moléstia que ocorria predominantemente na puberdade, sendo que o número de doentes decrescia na infância e na velhice (SOUSA, 1990).

Em 1945, Orsini de Castro realizou inquérito sobre a doença em Minas Gerais, tendo distribuído um questionário a médicos itinerantes do serviço de “lepra” e a médicos de clínicas privadas de diversos municípios, analisando os aspectos clínicos e epidemiológicos do PF no estado. Houve predomínio de doentes na faixa de 10 a 30 anos e no sexo feminino (65%), e constatação de casos familiares. De 1911 a setembro de 1927, haviam sido registrados 107 casos. De setembro de 1927 até março de 1945, registraram-se 362 casos, sendo

478 o total de episódios até aquela data (ORSINI DE CASTRO, 1945; SOUSA, 1990).

Orsini de Castro (1945) relatou que a doença estava distribuída de maneira irregular nas diversas regiões do estado. A capital era o local de maior prevalência, sendo, naquela ocasião, o maior foco do Brasil quanto ao número de doentes registrados. Atrás da região metropolitana de Belo Horizonte, o Triângulo Mineiro era o segundo maior foco no estado.

Em 1990, em dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da UFMG, Sousa realizou um novo estudo no estado. Enviou, por correio, questionário a todos os dermatologistas sócios da Sociedade Brasileira de Dermatologia residentes em Minas Gerais, encontrando o total de 318 casos. O maior foco era o Triângulo Mineiro, seguido pela região metropolitana de Belo Horizonte e o Vale do Rio Doce. Predominaram os casos na idade de 10 aos 30 anos, não houve predileção por sexo e foram verificados casos familiares. Havia, ainda, discreto predomínio de doentes oriundos da zona rural.

Desde essa época nenhum novo estudo epidemiológico sobre PF foi realizado em Minas Gerais.

2.3 Etiologia

A causa do PFE/FS é desconhecida. É provocada por auto-anticorpos, imunoglobulinas do tipo G (IgG), com predomínio do subtipo IgG4. São patogênicos, com especificidade para a epiderme e responsáveis pelo fenômeno da acantólise, separação dos ceratinócitos. Podem ser detectados no soro pela técnica da imunofluorescência indireta (IFI) e seus níveis correlacionam-se diretamente com a extensão da doença. Assim, o FS é a única doença auto-imune e endêmica ao mesmo tempo (CAMPBELL *et al.*, 2001; ROCK *et al.*, 1989; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Técnicas de imunoprecipitação demonstraram que os auto-anticorpos do PFE/FS reconhecem como antígeno a desmogleína 1 (Dsg 1), uma glicoproteína transmembrânica com uma parte intracelular (endodomínio) e outra extracelular (ectodomínio), que tem importante função na adesão celular (ALLEN *et al.*, 1993; ROCK *et al.*, 1989).

As principais desmogleínas expressas na epiderme são a Dsg 1 e a Dsg 3. A Dsg 1 está presente em toda a extensão da epiderme e a Dsg 3 apenas no terço inferior. No PFE/FS, a presença da Dsg 3 compensa a neutralização da Dsg 1, provocada pelo anticorpo patogênico e, por isso, a bolha só se forma na porção superior da epiderme (WU *et al.*, 2000).

Está bem definido o papel da imunidade humoral por meio da patogenicidade dos anticorpos da subclasse IgG4 contra a Dsg 1. A possibilidade de células T também participarem da resposta imune foi enfatizada por estudos com linfócitos T de pacientes com PFE/FS. Esses linfócitos mostram respostas proliferativas quando expostos ao ectodomínio de Dsg1 recombinante. Essa resposta parece ser específica, pois não ocorre quando testada com outro antígeno epidérmico (HANS-FILHO *et al.*, 1999; LIN *et al.*, 1997).

Ao se estudar a etiologia do PFE/FS, é importante considerar dois fatores, um individual e outro ambiental. Do ponto de vista imunogenético, estudos indicam que genes do sistema HLA de indivíduos expostos a possíveis agentes etiológicos ainda não definidos desencadearão ou não a produção de auto-anticorpos contra antígenos epidérmicos, de acordo com sua capacidade de promover susceptibilidade ou resistência à doença (PATRUS, 1980; MORAES, J. *et al.*, 1991; MORAES, M. *et al.*, 1997).

Estudos genéticos realizados em índios xavantes e terenas e na população não-indígena concluíram que todos os alelos do HLA envolvidos na predisposição à doença trazem uma seqüência idêntica de bases (LLEQRRAA) na região hipervariável do primeiro dominante DRB1, posição 67-74 (CERNA *et al.*, 1993). Esses dados sugerem fortemente que a susceptibilidade ao PFE/FS não é relacionada a um antígeno de histocompatibilidade particular, mas a um epítipo presente em todos os alelos associados a PFE/FS e sem relação com a etnia (FRIEDMAN *et al.*, 1995; MORAES, M. *et al.*, 1997).

Em relação ao ambiente, o PFE/FS ocorre de modo endêmico em regiões do território brasileiro situadas entre 45° e 60° de longitude oeste e entre 5° e 25° de latitude sul, com altitudes entre 500 e 800 metros, sendo rara sua ocorrência abaixo de 400 metros e acima de 1.000 metros. O clima nas áreas endêmicas é subtropical. A maioria dos pacientes reside em áreas próximas de córregos ou rios. Verificam-se elevado número de casos familiares e alta frequência entre crianças e adultos jovens (ANHALT *et al.*, 1988; CAMPBELL *et*

al., 2001; CROSBY; DIAZ, 1993; DIAZ *et al.*, 1989 a; HANS-FILHO *et al.*, 1999; PROENÇA; CASTRO, 1971; SAMPAIO *et al.*, 1994).

Muitas evidências indicam que seria um mosquito o agente determinante ou transmissor do fator que desencadearia a resposta auto-imune em pessoas imunogeneticamente susceptíveis. A espécie prevalente nas áreas em que ocorre o PFE/FS é o *Simulium nigrimanum*, um simúlideo conhecido popularmente como borrachudo. São indicadores do provável papel do *Simulium nigrimanum*:

- Levantamentos estatísticos que mostram maior número de casos no final da estação chuvosa e verão seco.
- Habitações dos pacientes geralmente localizadas próximo de cursos de água, como rios, riachos ou córregos.
- Alto percentual do proposto vetor, comparado com outros insetos, nas áreas endêmicas de PFE/FS.
- Decréscimo da incidência de PFE/FS em áreas geográficas onde houve redução da população do simúlideo.
- Ausência de casos de PFE/FS em regiões sem esse simúlideo.
- Estudo de caso-controle indicando picada de insetos alados como fator de risco para desenvolver a doença (razão das chances: 4,7, $p < 0,001$).

No entanto, ainda é inconclusivo o papel dos simúlideos para o desenvolvimento do PFE/FS, devendo essa hipótese ser comprovada ou descartada experimentalmente (AOKI *et al.*, 2004; CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989a; EATON *et al.*, 1988; HANS-FILHO *et al.*, 1999; LOMBARD *et al.*, 1992; PROENÇA; CASTRO, 1971).

2.4 Quadro clínico e apresentação

A lesão cutânea característica do PFE/FS é a exulceração, originada pelo rompimento da bolha superficial flácida. Escamas, erosões e crostas também são comuns. A bolha íntegra, por ser de fácil ruptura, é vista com menos frequência. Pústulas e crostas melicéricas são observadas quando há infecção

secundária associada. As lesões mucosas são praticamente inexistentes, tal a raridade com que ocorrem (CAMPBELL *et al.*, 2001; RIVITTI *et al.*, 1994; SAMPAIO *et al.*, 1994).

Clinicamente, o PFE/FS evolui sob duas grandes formas: localizada e generalizada. Na forma localizada, as lesões, de maneira geral, estão limitadas às áreas seborréicas da pele – face, cabeça, pescoço e partes altas do tronco. A maioria dos pacientes permanece sempre com as lesões confinadas a essas áreas. As lesões podem desaparecer completamente ou deixar áreas de hiperpigmentação e ceratose. Alguns pacientes com esta forma podem, porém, apresentar disseminação das lesões para tronco, abdome e membros superiores e inferiores, evoluindo para a forma generalizada (CAMPBELL *et al.*, 2001; SAMPAIO *et al.*, 1994). Na forma generalizada, as lesões se disseminam e são mais numerosas, acometendo mais extensamente tronco e membros, além da face e do couro cabeludo. A forma generalizada é subdividida em bolho-esfoliativa ou de invasão bolhosa, eritrodérmica e de placas ceratóticas disseminadas (CAMPBELL *et al.*, 2001; SAMPAIO *et al.*, 1994).

Quanto à evolução, Diaz *et al.* (1989b) recomendam a seguinte classificação:

- Aguda: quando a duração da doença (tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico) for inferior a seis semanas.
- Crônica: quando a duração da doença for superior a seis semanas.
- Recorrente ou recidivante: casos crônicos que reativam após período de remissão parcial.
- Inativa ou curada: quando clinicamente inativos e sorologicamente negativos por tempo igual ou superior a 12 meses.

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico clínico é feito pelo quadro típico associado a características epidemiológicas. O sinal de Nikolsky auxilia, mas não é patognomônico. Laboratorialmente, a histopatologia é característica, com acantólise nas bolhas intra-epidérmicas altas, que podem estar repletas de

neutrófilos e eosinófilos (CAMPBELL *et al.*, 2001; CROSBY; DIAZ, 1993; ELDER *et al.*, 2001; FURTADO, 1959).

Outro recurso de muita importância é a imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI). Na IFD, são demonstrados depósitos de IgG e C3 intercelulares ao longo de toda a epiderme em 100% dos casos na doença ativa. A IFI revela a presença de anticorpos circulantes da classe IgG. Há correlação entre altos títulos de anticorpos circulantes e atividade da doença na maioria dos casos (ODO; RODRIGUEZ; MIYAUCHI, 1981; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Métodos imunoquímicos como *immunoblotting*, imunoprecipitação e Elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*) permitem, usando o soro dos pacientes, analisar as proteínas envolvidas no mecanismo imune (AMAGAI, 2003; CUNHA; BYSTRYN, 1999; HASHIMOTO *et al.*, 1990). O Elisa, pela alta sensibilidade e alta especificidade e por ser quantitativo, poderá vir a ser o método de eleição para diagnóstico e seguimento aos doentes de PFE/FS (AMAGAI *et al.*, 1999; CAMPBELL *et al.*, 2001; ISHII *et al.*, 1997).

2.6 Tratamento

O tratamento do PFE/FS é feito, principalmente, com corticosteróides. São iniciados na dose de 1 a 2 mg de prednisona por quilo de peso por dia. Após controle do quadro, é feita redução progressiva da dose. Nesse período podem ser utilizados corticosteróides por via tópica, com ou sem antibióticos, e mesmo por via intralesional (CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989b; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Associados aos corticóides sistêmicos, como adjuvantes e poupadores de corticóide, podem ser usados imunossupressores como a azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida e ciclosporina ou, ainda, dapsona e cloroquina na forma de difosfato ou hidroxicloroquina (CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989b; KAWASHITA *et al.*, 2005; SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

Além dessas medicações, recomenda-se proteção solar aos doentes, dado que a luz ultravioleta pode induzir a formação de bolhas, sendo o sol fator

ambiental dos mais importantes no desenvolvimento e piora do PFE/FS (CAMPBELL *et al.*, 2001; REIS *et al.*, 2000).

3 MÉTODOS

Na tentativa de se obter informação sobre doentes de PFE/FS atendidos em todo o estado de Minas Gerais e analisar os dados epidemiológicos de interesse da forma mais precisa possível, o estudo foi desenvolvido em duas fases. Na primeira, foram analisados os prontuários e entrevistados os pacientes de PFE/FS do Ambulatório de Doenças Bolhosas do Hospital das Clínicas da UFMG. Na segunda fase foram enviados questionários a todos os dermatologistas membros da Sociedade Brasileira de Dermatologia e principais serviços de atendimento de pacientes dermatológicos no estado de Minas Gerais e feita a revisão dos prontuários dos pacientes de PFE/FS atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, no dia 09 de agosto de 2006, sob o Parecer número ETIC 160/06.

O estudo realizado foi quantitativo, observacional e transversal. As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no programa Excel®.

Os resultados descritivos, apresentados na seção de resultados, foram obtidos utilizando-se as freqüências e porcentagens das características das diversas variáveis categóricas e quantitativas.

As localidades em que a doença começou a se manifestar foram classificadas nas regiões do estado de Minas Gerais de acordo com *Wikipédia* (<http://pt.wikipedia.org>) e os dados referentes à população do estado em cada época foram obtidos no *site* do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (<http://www.ibge.gov.br/>).

Nas tabelas em que são apresentados os resultados, a letra *n* corresponde ao número de observações. As variáveis categóricas em estudo foram comparadas entre si a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado a elas o teste qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções. Na presença de pelo menos uma freqüência esperada menor que cinco, foi utilizado o teste exato de Fisher. A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de *odds ratio*. Considerou-se estatisticamente significativo valor *p* menor que 0,05.

3.1 Primeira fase

No Anexo da Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG - Ambulatório Professor Oswaldo Costa - funciona ambulatório destinado exclusivamente ao atendimento a pacientes com doenças bolhosas. Os doentes são oriundos de diversas regiões do estado, sendo a maioria portadora de PFE/FS. O acesso de pacientes com doenças bolhosas a esse ambulatório é facilitado, sendo encaminhados por dermatologistas de todo o estado ou referidos diretamente pelo clínico dos postos de saúde, estando disponível, inclusive, atendimento de urgência.

Todos os pacientes têm o diagnóstico clínico confirmado por exame histopatológico e, em alguns casos, por imunofluorescência direta.

Os pacientes desse ambulatório foram entrevistados e seus prontuários analisados ao longo do ano de 2006.

Um questionário foi preenchido com os seguintes dados:

- Ano de início da doença
- Idade
- Sexo
- Cor
- Profissão
- Naturalidade
- Localidade em que a doença se iniciou (município e localização - rural ou urbana)
- Familiares acometidos e grau de parentesco

Esses dados foram analisados e posteriormente somados às informações obtidas na segunda fase.

3.2 Segunda fase

Nesta fase os dados foram colhidos de um questionário enviado a todos os dermatologistas do estado de Minas Gerais filiados à Sociedade Brasileira de Dermatologia. O mesmo questionário foi enviado aos principais serviços de dermatologia do estado, após contato com seus coordenadores. Também foram realizadas visitas ao ambulatório de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, onde todos os prontuários de pacientes com PFE/FS foram levantados e analisados.

O questionário enviado inquiria sobre os seguintes aspectos:

- Número de pacientes atendidos antes do ano de 2005, em 2005 e em 2006
- Sexo
- Município de atendimento e residência (rural ou urbana)
- Idade
- Acometimento de familiares e grau de parentesco
- Diagnóstico: apenas clínico ou clínico-histológico
- Conduta: tratamento ou encaminhamento

Esse último item foi incluído para evitar que um mesmo paciente fosse registrado duas vezes, ou seja, em um primeiro atendimento pelo dermatologista em seu município e, posteriormente, em um centro de referência.

Os itens avaliados nesse questionário não foram exatamente os mesmos dos analisados nos prontuários dos pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG. A naturalidade e a profissão foram excluídas, por serem dados consideradas de difícil lembrança. Considerou-se de maior importância o número de pacientes, ano e região em que foram atendidos. Incluíram-se ainda sexo, idade, existência de familiares acometidos e método diagnóstico, por serem de relevância para o estudo. Tomou-se como base o questionário utilizado por Sousa (1990) em estudo que serviu de referência para comparação com esta pesquisa.

Foram remetidos 449 questionários e devolvidos 118. Destes, foram colhidos dados de 41. Três apresentavam respostas positivas, porém incompletas, sendo, por isso, desprezados. Um total de 74 dermatologistas respondeu não ter atendido pacientes com PFE/FS. Dois questionários com respostas positivas não foram contabilizados, uma vez que os pacientes foram encaminhados a serviços que tiveram os dados avaliados. Em um deles, o

paciente havia sido encaminhado para o Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e, no outro, dois casos haviam sido encaminhados para a Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

Dados do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e Ambulatório da Unimontes (Montes Claros) foram enviados pelos respectivos coordenadores.

Todos os prontuários de pacientes com PFE/FS do Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte foram analisados mediante várias visitas ao setor.

Os dados dessa fase, juntamente com os da primeira, foram submetidos à análise estatística. Foram também confrontados com resultados de estudos prévios realizados no estado e com levantamentos epidemiológicos desenvolvidos em outros estados endêmicos.

Minas Gerais possui área de 587.172 km² e está situada entre 14° e 23° de latitude Sul e 31° e 51° de longitude Oeste. De acordo com o censo realizado em 2000, sua população era de 17.905.134 habitantes. Já o último levantamento, realizado em 2006, mostrou população de 20.595.499 habitantes. O estado está localizado num planalto cuja altitude varia de 100 a 1.500 m. As condições meteorológicas para a região têm características tropicais e subtropicais, havendo, na parte norte do estado, o predomínio de clima quente, enquanto na região sul o clima é temperado em sua maior parte. Possui 16 bacias fluviais e índice pluviométrico entre 800 mm no extremo norte e 1.700 mm no sudeste do estado. Tem 853 municípios e é dividido em oito macrorregiões (Alto São Francisco, Jequitinhonha, Metalúrgica, Noroeste, Rio Doce, Sul de Minas, Triângulo e Zona da Mata) e 12 mesorregiões (Noroeste, Norte, Jequitinhonha, Vale do Mucuri, Vale do Rio Doce, Central, Metropolitana de Belo Horizonte, Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, Oeste, Zona da Mata, Sul/Sudoeste e Campo das Vertentes).

Para melhor comparação dos dados, os municípios em que foram observados casos de PFE/FS, neste estudo e nos de Orsini de Castro (1945) e de Sousa (1990), foram enquadrados em cada uma das 12 mesorregiões do estado. Assim, pôde-se construir uma tabela para permitir comparar a prevalência da doença em cada região ao longo dos anos.

As regiões do estado foram agrupadas na tabela de acordo com o comportamento da porcentagem de doentes ao longo do tempo (1945, 1990 e 2006), sendo essa porcentagem crescente, crescente e decrescente e, ainda, decrescente e crescente. Esses dados foram submetidos à análise estatística por meio do teste do qui-quadrado de Pearson.

4 RESULTADOS

Foi encontrado o total de 256 pacientes com PFE/FS atendidos no estado de Minas Gerais nos anos de 2005 e 2006. Deste total, 94 (36,72%) foram da primeira fase do estudo (Ambulatório de Doenças Bolhosas do Hospital das Clínicas da UFMG) e 162 (63,28%) da segunda fase.

A prevalência de PFE/FS no estado de Minas Gerais no ano de 2006 foi de 1,22/100.000 habitantes. Em 1945, a prevalência aproximada foi de 5,33/100.000 e em 1990 de 2,14/100.000.

A TAB. 1 mostra o número de pacientes de acordo com o local de atendimento/coleta do dado: na primeira fase os pacientes atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) e na segunda fase os pacientes dos Serviços de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Santa Casa BH), da Universidade Federal de Uberlândia (Uberlândia), da Universidade Federal de Juiz de Fora (Juiz de Fora) e da Unimontes (Montes Claros), além dos questionários recebidos. As demais (TAB. 2-10) mostram os diversos aspectos epidemiológicos estudados de acordo com o local de atendimento/coleta do dado, bem como as análises estatísticas aplicadas.

TABELA 1

Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento, no período de 2005-2006

Atendimento	n	%
HC-UFMG	94	36,72
Questionários	79	30,86
Santa Casa BH	36	14,06
Uberlândia	34	13,28
Juiz de Fora	7	2,73
Montes Claros	6	2,34
Total	256	100,00

HC – Hospital das Clínicas.

TABELA 2

Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais (2005-2006) por local de atendimento e ano de início da doença

Atendimento	Antes 2005		2005		2006		Ignorado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HC-UFMG	77	30,08	9	3,52	8	3,13	0	0
Questionário	59	23,05	13	5,08	7	2,73	0	0
Santa Casa - BH	35	13,67	0	0,00	1	0,39	0	0
Uberlândia	24	9,38	7	2,73	3	1,17	0	0
Juiz de Fora	3	1,17	2	0,78	2	0,78	0	0
Montes Claros	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	2,34
Total	198	77,34	31	12,11	21	8,20	6	2,34

TABELA 3

Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e sexo, no período de 2005-2006

Atendimento	Masculino		Feminino		Ignorado	
	n	%	n	%	n	%
HC-UFMG	43	16,80	51	19,92	0	0,00
Questionários	38	14,84	41	16,02	0	0,00
Santa Casa BH	17	6,64	19	7,42	0	0,00
Uberlândia	15	5,86	18	7,03	1	0,39
Juiz de Fora	4	1,56	3	1,17	0	0,00
Montes Claros	5	1,95	1	0,39	0	0,00
Total	122	47,66	133	51,95	1	0,39

TABELA 4

Comparação do número de pacientes no estudo (2005- 2006) e população do estado de Minas Gerais por sexo

Co-variável	Sexo				Valor- p	OR	IC95%
	Feminino		Masculino				
	n	%	n	%			
Total							
Neste estudo	133	53,7	122	47,8	0,603	1,1	0,8 a 1,4
No estado	9.039.907	50,5	8.851.494	49,5		1,0	
Apenas no HC							
Neste estudo	51	54,3	43	45,7	0,469	1,2	0,8 a 1,8
Total no estado	9.039.907	50,5	8.851.494	49,5		1,0	
Segunda fase							
Neste estudo	82	50,9	79	49,1	0,918	1,0	0,7 a 1,4
Total no estado	9.039.907	50,5	8.851.494	49,5		1,0	

Não se observou diferença com significância estatística em nenhuma das comparações apresentadas na TAB. 4.

TABELA 5

Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais (2005-2006) por local de atendimento e residência

Atendimento	Rural		Urbana		Ignorado	
	n	%	n	%	n	%
HC-UFMG	40	15,63	45	17,58	9	3,52
Questionários	27	10,55	52	20,31	0	0,00
Santa Casa BH	4	1,56	18	7,03	14	5,47
Uberlândia	1	0,39	29	11,33	4	1,56
Juiz de Fora	1	0,39	6	2,34	0	0,00
Montes Claros	4	1,56	2	0,78	0	0,00
Total	77	30,08	152	59,38	27	10,55

TABELA 6

Comparação do número de pacientes no estudo (2005-2006) e população do estado de Minas Gerais por residência

Co-variável	Residência				Valor-p	OR	IC95%
	Rural		Urbana				
	n	%	n	%			
Total							
Neste estudo	77	33,6	152	66,4	<0,001	2,2	1,7 a 3,0
No estado	3.219.666	18,0	14.671.828	82,0		1,0	
Apenas no HC							
Neste estudo	40	47,1	45	52,9	<0,001	4,1	2,6 a 6,3
Total no estado	3.219.666	18,0	14.671.828	82,0		1,0	
Segunda Fase							
Neste estudo	37	25,7	107	74,3	0,049	1,5	1,0 a 2,2
Total no estado	3.219.666	18,0	14.671.828	82,0		1,0	

Verificaram-se diferenças com significância estatística em todas as comparações apresentadas na TAB. 6.

No ano de 2006, a prevalência de PFE/FS calculada para a zona rural foi de 2,39 por 100.000 habitantes e 1,04 por 100.000 para a região urbana.

TABELA 7

Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e faixa etária, no período de 2005-2006

Atendimento	0-12		13-21		22-45		46-65		>65		Ignorado	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HC-UFMG	7	2,73	18	7,03	44	17,19	15	5,86	4	1,56	6	2,34
Questionário	4	1,56	8	3,13	39	15,23	21	8,20	7	2,73	0	0,00
Santa Casa-BH	2	0,78	8	3,13	19	7,42	6	2,34	1	0,39	0	0,00
Uberlândia	2	0,78	4	1,56	16	6,25	6	2,34	6	2,34	0	0,00
Juiz de Fora	1	0,39	1	0,39	0	0,00	4	1,56	1	0,39	0	0,00
Montes Claros	0	0,00	2	0,78	2	0,78	2	0,78	0	0,00	0	0,00
Total	16	6,25	41	16,02	120	46,88	54	21,09	19	7,42	6	2,34

TABELA 8
Incidência de PFE/FS nos pacientes de Minas Gerais por faixa etária,
no período de 2005-2006

Classes de idade	Número de pacientes		Total da população		Incidência/100.000
	n	%	n	%	
Até 12 anos	16	6,4	4.364.005	24,4	0,37/100.000
Entre 13 e 21 anos	41	16,4	3.301.700	18,4	1,24/100.000
Entre 22 e 44 anos	120	48,0	6.286.851	35,1	1,91/100.000
Entre 45 e 64	54	21,6	2.843.603	15,9	1,90/100.000
Acima de 65 anos	19	7,6	1.108.974	6,2	1,71/100.000

A incidência nas idades acima de 13 anos não apresentaram diferença com significância estatística (valor-p = 0,103). A incidência até 12 anos de idade é menor que nas demais faixas etárias (valor-p \leq 0,05).

TABELA 9
Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e familiares acometidos, no período de 2005-2006

Atendimento	Sim		Não		Ignorado	
	n	%	n	%	n	%
HC-UFMG	7	2,73	78	30,47	9	3,52
Questionários	4	1,56	74	28,91	1	0,39
Santa Casa BH	0	0,00	0	0,00	36	14,06
Uberlândia	2	0,78	1	0,39	31	12,11
Juiz de Fora	0	0,00	7	2,73	0	0,00
Montes Claros	0	0,00	6	2,34	0	0,00
Total	13	5,08	166	64,84	77	30,08

TABELA 10

Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por local de atendimento e método diagnóstico, no período de 2005-2006

Atendimento	Clínico		Clínico+Histológico	
	n	%	n	%
HC-UFMG	0	0,00	94	36,72
Questionários	31	12,11	48	18,75
Santa Casa BH	0	0,00	36	14,06
Uberlândia	14	5,47	20	7,81
Juiz de Fora	0	0,00	7	2,73
Montes Claros	0	0,00	6	2,34
Total	45	17,58	211	82,42

As variáveis cor da pele e profissão (TAB. 11 e 12) só foram avaliadas na primeira fase do estudo (pacientes atendidos no HC-UFMG).

TABELA 11

Distribuição dos pacientes com PFE/FS atendidos no HC-UFMG no período de 2005-2006, de acordo com a cor da pele

Cor	n	%
Branca	26	27,66
Parda	51	54,26
Preta	11	11,70
Ignorada	6	6,38
Total	94	100,00

TABELA 12
Distribuição dos pacientes com PFE/FS atendidos no HC-UFMG
no período de 2005-2006, de acordo com a profissão

Profissão	n	%
Aposentado	1	1,06
Auxiliar de Escritório	1	1,06
Caixa	1	1,06
Caseiro	1	1,06
Do lar	23	24,47
Doméstica	6	6,38
Estudante	11	11,70
Fabricante de tijolos	1	1,06
Funcionário público	1	1,06
Lanterneiro	1	1,06
Lavrador	17	18,09
Mecânico	1	1,06
Motorista	4	4,26
Pedreiro	3	3,19
Porteiro	2	2,13
Professor	2	2,13
Secretária	1	1,06
Serviços gerais	6	6,38
Trabalhador em mina	2	2,13
Ignorado	9	9,57
Total	94	100,00

A TAB. 12 mostra predomínio de casos nas profissões: do lar/doméstica, lavrador e estudante. Entre as outras profissões, nenhuma apresentou número significativo de casos.

As TAB. 13, 14 e 15 abrangem os diversos municípios onde foram atendidos pacientes com PFE/FS no estado de Minas Gerais, bem como as mesorregiões do estado (FIG. 1) a que esses municípios pertencem e uma

análise dessas regiões em relação ao número de doentes nos três períodos estudados (1945, 1985-1987 e 2005-2006).



FIGURA 1 - Mapa do estado de Minas Gerais e divisão geográfica das 12 mesorregiões.

Fonte: www.geominas.mg.gov.br.

TABELA 13

Distribuição dos pacientes de PFE/FS no estado de Minas Gerais por cidade de procedência e região do estado

Município	n	%	Região
Alfenas	2	0,78	Sul/Sudoeste
Andradas	2	0,78	Sul/Sudoeste
Araxá	2	0,78	Triang./Alto Paran.
Baldim	1	0,39	Metropolitana
Barra Mansa - RJ	1	0,39	RJ
Bela Vista de Minas	1	0,39	Metropolitana
Belo Horizonte	42	16,41	Metropolitana
Belo Vale	3	1,17	Metropolitana
Betim	1	0,39	Metropolitana
Brasília - DF	1	0,39	DF
Brejaúba	1	0,39	Rio Doce
Brumadinho	1	0,39	Metropolitana
Cabo Frio - RJ	1	0,39	RJ
Caeté	1	0,39	Metropolitana
Candeias	1	0,39	Oeste
Capelinha	2	0,78	Jequitinhonha
Caratinga	2	0,78	Rio Doce
Carbonita	1	0,39	Jequitinhonha
Carmópolis (Povoado do Pará)	1	0,39	Vertentes
Cataguases	1	0,39	Mata
Chapada do Norte	1	0,39	Jequitinhonha
Conselheiro Lafaiete	1	0,39	Metropolitana
Contagem	3	1,17	Metropolitana
Corinto	2	0,78	Central
Couto Magalhães de Minas	1	0,39	Jequitinhonha
Curvelo	4	1,56	Central
Diamantina	3	1,17	Jequitinhonha
Divinópolis	9	3,52	Oeste
Diogo Vasconcelos	1	0,39	Metropolitana
Domingos Matias - ES	1	0,39	ES
Entre Rios de Minas	1	0,39	Metropolitana
Esmeraldas	1	0,39	Metropolitana
Felício dos Santos	1	0,39	Jequitinhonha
Governador Valadares	2	0,78	Rio Doce
Iapu	1	0,39	Rio Doce
Inhapim	2	0,78	Rio Doce
Ipatinga	2	0,78	Rio Doce
Itambacuri	1	0,39	Rio Doce
Itatiaiuçú	1	0,39	Metropolitana
Janaúba	1	0,39	Norte
Joanésia	1	0,39	Rio Doce
João Monlevade	2	0,78	Metropolitana
Juiz de Fora	8	3,13	Mata
Lajinha	3	1,17	Mata

Continua TAB. 13

Município	n	%	Região
Mariana	5	1,95	Metropolitana
Martinho Campos	1	0,39	Central
Minas Novas	1	0,39	Jequitinhonha
Montes Claros	6	2,34	Norte
Nova Era	3	1,17	Metropolitana
Nova União	2	0,78	Metropolitana
Palmópolis	1	0,39	Jequitinhonha
Pedro Leopoldo	1	0,39	Metropolitana
Pará de Minas	2	0,78	Metropolitana
Paraguacú	1	0,39	Sul/Sudoeste
Patos de Minas	15	5,86	Triang./Alto Paran.
Piracema	1	0,39	Vertentes
Pirapora	1	0,39	Norte
Pitangui	1	0,39	Metropolitana
Pompéu	1	0,39	Central
Ponte Nova	3	1,17	Mata
Porteirinha	1	0,39	Norte
Pouso Alegre	5	1,95	Sul/Sudoeste
Ribeirão das Neves	3	1,17	Metropolitana
Rio Acima	1	0,39	Metropolitana
Sabará	3	1,17	Metropolitana
Santa Maria de Itabira	2	0,78	Metropolitana
Santa Bárbara	1	0,39	Metropolitana
Santa Rita do Iteuto	1	0,39	Rio Doce
Santana dos Ferros	1	0,39	Metropolitana
São Gonçalo do Rio Abaixo	4	1,56	Metropolitana
São Sebastião do Paraíso	3	1,17	Sul/Sudoeste
São Sabastião do Rio Preto	1	0,39	Metropolitana
Sete Lagoas	7	2,73	Metropolitana
Três Marias	1	0,39	Central
Turmalina	1	0,39	Jequitinhonha
Ubá	2	0,78	Mata
Ubaporanga	1	0,39	Rio Doce
Uberaba	3	1,17	Triang./Alto Paran.
Uberlândia	34	13,28	Triang./Alto Paran.
Veredinha	1	0,39	Jequitinhonha
Vespasiano	3	1,17	Metropolitana
Ignorado	11	4,30	
Total	256	100,00	

Dos 256 pacientes da TAB. 13, quatro eram procedentes de municípios de outros estados, não sendo incluídos nas TAB. e GRÁF. seguintes, que são relativos às mesorregiões do estado de Minas Gerais.

TABELA 14

Distribuição dos pacientes com PFE/FS nas diversas mesorregiões do estado de Minas Gerais nos anos até 1945, 1985-1987 e 2005-2006

Mesorregiões	Até 1945		1985-1987		2005-2006	
	n	%	n	%	n	%
Noroeste de Minas	1	0,21	23	7,23	0	0
Norte de Minas	23	4,91	31	9,75	9	3,57
Jequitinhonha	8	1,71	13	4,09	13	5,16
Vale do Mucuri	3	0,64	10	3,14	0	0,00
Vale do Rio Doce	3	0,64	46	14,47	14	5,56
Central Mineira	13	2,78	9	2,83	9	3,57
Metrop. de Belo Horizonte	299	63,89	55	17,30	100	39,68
Triâng. Min. e Alto Paran.	69	14,74	57	17,92	54	21,43
Oeste de Minas	12	2,56	29	9,12	10	3,97
Zona da Mata	6	1,28	13	4,09	17	6,75
Sul e Sudoeste de Minas	16	3,42	26	8,18	13	5,16
Campo das Vertentes	1	0,21	3	0,94	2	0,79
Ignorado	14	2,99	3	0,94	11	4,37
Total	468	100,00	318	100,00	252	100,00

A TAB. 14 mostra o número absoluto e percentual de doentes com PFE/FS encontrados em cada mesorregião do estado de Minas Gerais em cada período em que foi feito levantamento.

As comparações entre as proporções de pacientes das diversas mesorregiões do estado, considerando-se sempre as informações de uma delas em relação à soma das demais e ao período em que foi contabilizado o número absoluto de indivíduos com PFE/FS, são apresentadas na TAB. 15. As regiões estão contidas na tabela de acordo com o comportamento da porcentagem de doentes ao longo do tempo, sendo essa porcentagem crescente, crescente e decrescente e ainda decrescente e crescente.

TABELA 15
 Comparação entre as mesorregiões de Minas Gerais e número de
 pacientes de PFE/FS por período

Mesorregiões	Períodos						Valor-p
	Até 1945		1985-1987		2005-2006		
	n	%	n	%	n	%	
Porcentagem crescente							
Jequitinhonha	8	1,8	13	4,1	13	5,4	0,027
Outras	446	98,2	302	95,9	228	94,6	
Central Mineira	13	2,9	9	2,9	9	3,7	0,790
Outras	441	97,1	306	97,1	232	96,3	
Triângulo e Alto Paranaíba	69	15,2	57	18,1	54	22,4	0,061
Outras	385	84,8	258	81,9	187	77,6	
Zona da Mata	6	1,3	13	4,1	17	7,1	<0,001
Outras	448	98,7	302	95,9	224	92,9	
Porcentagem crescente e decrescente							
Noroeste de Minas	1	0,2	23	7,3	0	0,0	<0,001
Outras	453	99,8	292	92,7	241	100,0	
Norte de Minas	23	5,1	31	9,8	9	3,7	0,005
Outras	431	94,9	284	90,2	232	96,3	
Vale do Mucuri	3	0,7	10	3,2	0	0,0	0,001
Outras	451	99,3	305	96,8	241	100,0	
Vale do Rio Doce	3	0,7	46	14,6	14	5,8	<0,001
Outras	451	99,3	269	85,4	227	94,2	
Oeste de Minas	12	2,6	29	9,2	10	4,1	<0,001
Outras	442	97,4	286	90,8	231	95,9	
Sul e Sudoeste de Minas	16	3,5	26	8,3	13	5,4	0,018
Outras	438	96,5	289	91,7	228	94,6	
Campos das Vertentes	1	0,2	3	1,0	2	0,8	0,370
Outras	453	99,8	312	99	239	99,2	
Porcentagem decrescente e crescente							
Metropolitana de BH	299	65,9	55	17,5	100	41,5	<0,001
Outras	155	34,1	260	82,5	141	58,5	

Os GRÁF. 1, 2 e 3 ilustram o comportamento das porcentagens do número de indivíduos que apresentaram a doença durante os períodos analisados, verificando-se, assim como na TAB. 15, mesorregiões com porcentagem crescente, crescente e decrescente ou decrescente e crescente.

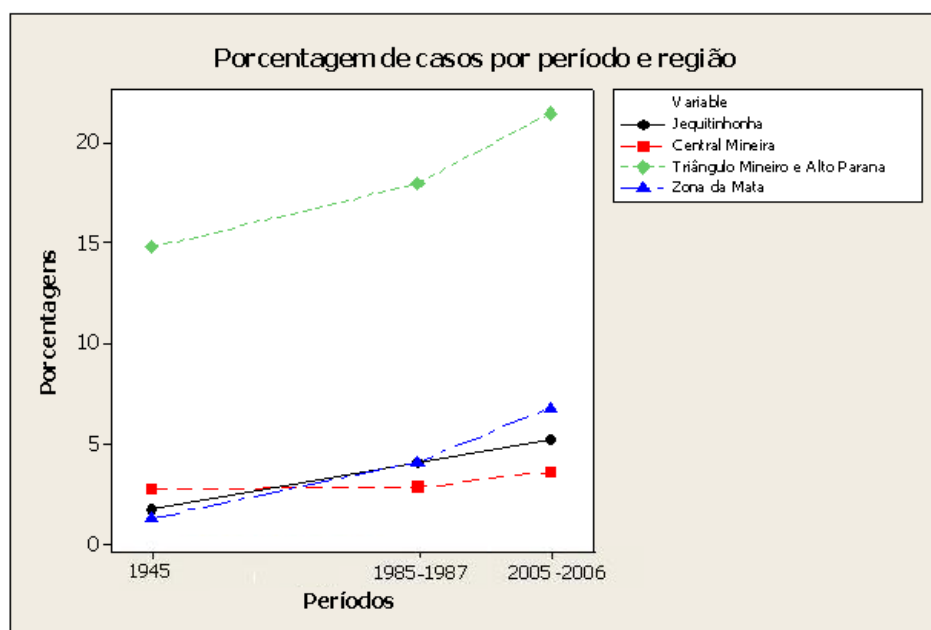


GRÁFICO 1 - Mesorregiões com porcentagem crescente de casos de PFE/FS ao longo dos anos.

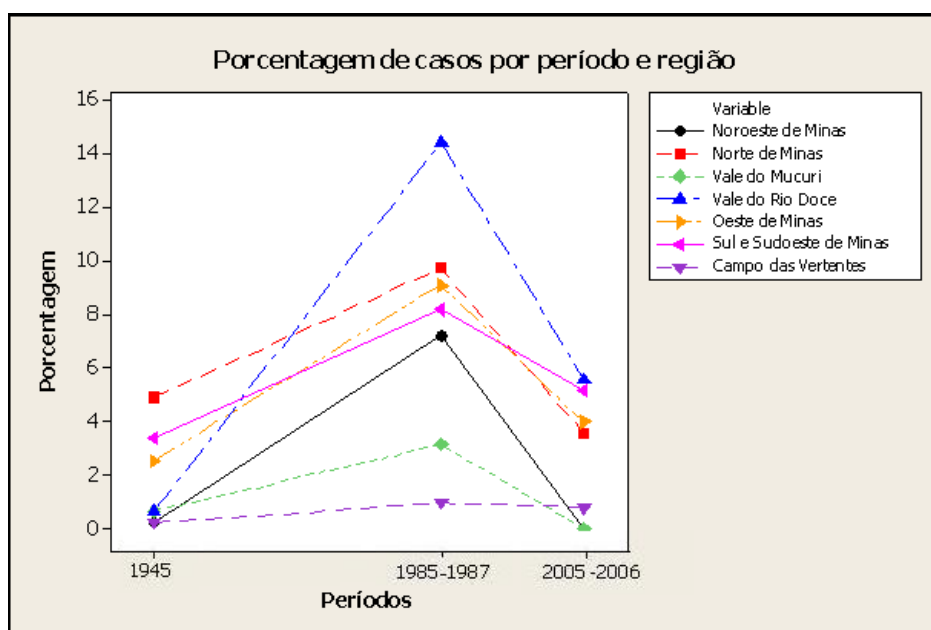


GRÁFICO 2 - Mesorregiões com porcentagem crescente e decrescente de casos de PFE/FS ao longo dos anos.

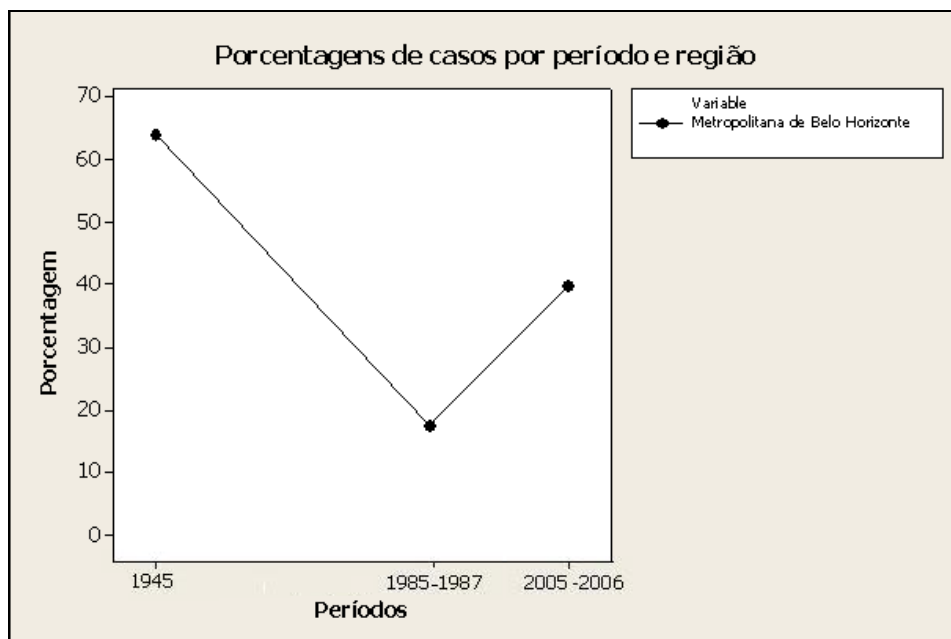


GRÁFICO 3 - Mesorregião com porcentagem decrescente e crescente de casos de PFE/FS ao longo dos anos.

5 DISCUSSÃO

Foi encontrado o total de 256 pacientes com PFE/FS atendidos em Minas Gerais nos anos de 2005 e 2006. Na primeira fase do estudo, foram incluídos 94 doentes (36,72%), sendo o Hospital das Clínicas da UFMG o local de maior número absoluto de pacientes no estado. Em segundo lugar vem a Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, com 36 casos (14,06%), seguida pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, com 34 (13,28%), o Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, com sete casos (2,76%), e o Ambulatório da Unimontes, com seis (2,34%). Os demais pacientes, 79 (30,86%), foram provenientes de consultórios particulares e demais ambulatórios, incluídos no estudo a partir dos questionários.

5.1 Prevalência do PFE/FS no estado de Minas Gerais

Conforme já observado por Diaz (1989a), a maioria dos estudos epidemiológicos de PFE/FS relatados na literatura foi realizada em hospitais dos estados endêmicos, por pesquisadores, que avaliaram um número cumulativo de casos em determinado período. Portanto, os dados epidemiológicos assim obtidos não são expressos em termos de incidência ou prevalência da doença por número de indivíduos da população urbana ou rural (DIAZ *et al.*, 1989a).

Tentou-se, sempre que possível, calcular incidência e prevalência. E, para melhor comparação de dados, usando como base os censos e contagens populacionais disponíveis no *site* do IBGE, calculou-se a prevalência aproximada da doença nos estudos realizados por Orsini de Castro (1945) e Sousa (1990). A prevalência calculada foi a do período e não a pontual, uma vez que não havia como saber o número de óbitos e curas.

Na análise global por época, regiões e população, observa-se que a prevalência do PFE/FS está diminuindo no estado, apesar de ainda estar muito acima dos índices esperados para áreas não endêmicas, onde a doença é rara e esporádica. Em 1945, a prevalência aproximada foi de 5,33/100.000 habitantes, em 1990 de 2,14/100.000 e em 2006 de 1,22/100.000.

Não se dispõe de dados relativos à prevalência da doença em outros estados endêmicos. As publicações mais recentes mostram redução acentuada

no número absoluto de casos que, frente ao aumento da população, reflete queda na prevalência.

5.2 Incidência do PFE/FS no estado de Minas Gerais

Houve redução na incidência da doença no ano de 2006 em relação a 2005. Este fato foi verificado nas duas fases do estudo. Em 2005, foram 31 novos casos diagnosticados e em 2006 foram 21. Este dado está de acordo com os outros trabalhos realizados no estado de Minas Gerais e em todos os estados endêmicos do Brasil, que mostram tendência à queda na incidência do PFE/FS.

Os estudos mostram aumento progressivo no número de casos no início do século XX, sendo que, a partir de 1970, vem ocorrendo diminuição na incidência da doença. Essa redução foi mais marcante em São Paulo e, posteriormente, no Paraná, dois antigos grandes focos que atualmente mostram números bem menos expressivos de doentes com PFE/FS. Em Goiás, considerado o principal foco do país, Silvestre e Netto (2005) descrevem estabilização da incidência em estudo realizado no Hospital de Doenças Tropicais entre 1996 e 2001.

5.3 Minas Gerais em relação a outros estados

O maior foco do Brasil foi o estado de Goiás, que em 1985 contabilizou 5.043 pacientes, provavelmente seguido pelo Mato Grosso do Sul, que não dispõe de dados estatísticos publicados. Em seguida, vinham São Paulo e Paraná. Dos estados endêmicos, Minas Gerais foi o que teve o mais baixo número de casos.

Cronologicamente, a primeira grande série de casos foi de Minas Gerais, em 1945, com os 478 casos de Orsini de Castro (1945), registrados até então. Na mesma época, o número de casos em São Paulo já era alto, totalizando 768 até o ano de 1948. Nos anos seguintes, a endemia atingiu o estado de Goiás, com 5.043 doentes até 1985, e o Paraná, com 845 até 1988 (CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989a).

As publicações atuais relatam números bem mais baixos de casos, refletindo a diminuição da endemia. Em 1988, estudo realizado na região nordeste do estado de São Paulo encontrou o total de 245 pacientes com PFE/FS, em um período de 26 anos (CHIOSSI; ROSELINO, 2001). Em Goiás, entre 1996 e 2001, foram descritos 210 novos casos. No Hospital Universitário de Brasília, em um período de 15 anos, encerrando-se em 1999, foram atendidos 196 pacientes. No total, foram 406 casos em Goiás mais Distrito Federal (RIBEIRO *et al.*, 2005; SILVESTRE; NETTO, 2005).

No presente estudo, encontrou-se o total de 256 pacientes atendidos no estado de Minas Gerais em um período de dois anos (2005-2006). Ao se comparar esse valor com os 406 de Goiás mais Distrito Federal, em período de seis e 15 anos, respectivamente, e os 245 de São Paulo, em período de 26 anos, percebe-se a importância da magnitude do foco de Minas Gerais que, apesar de tender à redução, ainda apresenta áreas de estabilidade da endemia e regiões com altas prevalências, comparáveis com os maiores focos do Brasil.

5.4 Perfil epidemiológico dos pacientes

5.4.1 Sexo

Tanto nos pacientes da primeira fase, provenientes do Hospital das Clínicas da UFMG, quanto nos pacientes da segunda fase e no total dos casos, houve discreto predomínio de acometimento do sexo feminino. No entanto, ao comparar esses valores com o número de indivíduos do estado de Minas Gerais por sexo, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Auad (1971), em estudo da maior série de casos provenientes do estado de Goiás, ressaltou ligeiro predomínio no sexo masculino (52,17%) em relação ao feminino (47,41%). Ao contrário, no Paraná e em São Paulo, as principais pesquisas revelam predominância no sexo feminino (MINELLI, 1985; MINELLI *et al.*, 1988; VIEIRA, 1940; 1942). Vieira (1940) atribui tal predomínio ao caráter domiciliar e rural da moléstia, ambiente em que predominam mulheres.

No estado de Minas Gerais, Orsini de Castro (1945) encontrou pequeno predomínio no sexo feminino. Já Sousa (1990) salientou mais acometimento de homens (52,4%).

Essas diferenças, sempre pequenas de um estudo para outro, encontram-se em concordância com a maioria dos autores que pesquisaram a doença e acreditam que o PFE/FS não tem predileção por sexo.

5.4.2 Residência

No Hospital das Clínicas, 47,1% dos doentes provinham da zona rural e 52,9% da urbana. Na segunda fase do estudo encontraram-se 25,7% dos pacientes na zona rural e 74,3% na urbana. Na soma dos casos obtiveram-se 33,6% rurais e 66,4% urbanos. Se analisarem-se esses dados, tendo em vista a distribuição da população em áreas rurais e urbanas do estado, constata-se prevalência maior na zona rural, com 2,39 por 100.000 habitantes, e 1,04 por 100.000 nas áreas urbanas.

A análise estatística desses dados mostrou diferença com significância, sendo o valor de $p < 0,001$ na primeira fase do estudo e na soma dos casos; e $p < 0,05$ na segunda fase do estudo.

O acometimento rural é característica bem estabelecida do PFE/FS e destacada por vários autores. As grandes séries de pacientes de Goiás, São Paulo e Paraná, nos anos de maior incidência da endemia, evidenciaram predomínio de doentes da zona rural (CAMPBELL *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 1989a; MINELLI *et al.*, 1988; VIEIRA, 1940).

Em Minas Gerais, Orsini de Castro (1945) relatou elevado número de doentes na capital, totalizando 198, sendo Belo Horizonte considerado o maior foco brasileiro naquela época. Apesar de também verificar número significativo (não quantificado) de doentes na zona rural, esse alto número de pacientes urbanos difere dos dados da literatura da época. Ao contrário, Sousa (1990) descreveu 57,3% dos doentes procedentes da zona rural do estado.

Uma questão importante a ser observada no estudo de Orsini de Castro (1945) e também em outros da literatura é a procedência dos doentes. Muitas vezes, o caso foi diagnosticado na cidade, mas o paciente era procedente

ou passava temporadas na zona rural. Esse aspecto não é levantado nos estudos, podendo representar um viés na análise desse dado.

Apesar de Orsini de Castro (1945) não detalhar a procedência dos doentes observados em Belo Horizonte, podendo muitos serem provenientes da zona rural, o estudo de Sousa (1990) e também os dados deste estudo mostram significativo número de pacientes na região metropolitana de Belo Horizonte, confirmando a importância da região no que se refere ao acometimento da doença no estado.

Estudos mais recentes no estado de Goiás e em foco remanescente do estado de São Paulo, na cidade de Ribeirão Preto, destacam incidência da doença principalmente na população rural (CHIOSSI; ROSELINO, 2001; SILVESTRE; NETTO, 2005).

Um estudo no Hospital Universitário de Brasília (RIBEIRO *et al.*, 2005) identificou 52% dos casos provenientes de área urbana e 46% da zona rural. Entre os pacientes urbanos, 35% freqüentavam a zona rural para trabalho ou lazer. Apesar de o autor destacar esse predomínio de casos urbanos, se levar-se em conta a população de Goiás, onde se encontra o Distrito Federal, a prevalência é de 1,60 por 100.000 habitantes na região urbana e 12,93 por 100.000 na zona rural, mostrando a importância do acometimento rural no estado.

5.4.3 Acometimento por faixa etária

Nas duas fases do estudo houve predomínio de casos na faixa etária de 22-45 anos. No Hospital das Clínicas, em segundo lugar ficou a faixa de 13-21 anos, seguida pela de 45-65 anos. O inverso aconteceu na segunda fase.

Na soma dos dados, 46,88% dos doentes estavam entre 22 e 45 anos; 21,09% entre 46 e 65 anos; 16,02% entre 13 e 21 anos; 7,42% eram maiores de 65 anos e 6,56% menores de 12 anos.

A literatura mostra que uma das características epidemiológicas do PFE/FS é acometer principalmente adultos jovens e crianças. Os estudos realizados nas épocas de maior incidência da doença mostravam predomínio de casos até os 30 anos.

No estado de São Paulo, em 1942, dos 604 pacientes estudados, 69% encontravam-se entre 10 e 30 anos. Auad, em 1971 em Goiás, referiu a ocorrência de 54,61% dos casos nessa faixa etária. Uma série do Paraná, publicada em 1988, informou 44,18% dos doentes entre 10 e 30 anos (MINELLI, 1985; MINELLI *et al.*, 1988; SOUSA, 1990).

Em Minas Gerais, Orsini de Castro (1945) destacou o PFE/FS como uma doença de adolescentes e adultos jovens. Sousa (1990) encontrou 31,2% dos doentes entre 25 e 44 anos; 26,9% entre 15 e 24; 22,7% entre 45 e 64; 12,9% menor de 14 e 6,5% maior de 65 anos.

Ao se compararem os dados do presente estudo com os de Sousa (1990), percebe-se leve tendência ao aumento do número de casos nas faixas etárias mais elevadas, porém, ainda com predomínio de doentes entre crianças e adultos jovens, mostrando que, em Minas Gerais, a doença ainda mantém as características da endemia.

À medida que a endemia vai se reduzindo, o percentual de doentes jovens tende a baixar e vai havendo aproximação entre as características do PFE/FS com as do pênfigo de Cazenave, este acometendo preferencialmente a quinta e sexta décadas de vida.

Em 1977, analisando os casos ocorridos no estado de São Paulo, houve menos acometimento de doentes na faixa etária de zero a 30 anos que o observado em trabalhos anteriores. Esse achado, associado a outros, levou o autor a sugerir a hipótese de que estaria havendo aproximação entre as características do pênfigo foliáceo e as do pênfigo de Cazenave no estado (PROENÇA, 1977).

Na comparação do número de indivíduos em cada faixa etária com a população do estado por idade, encontrou-se incidência de 0,37 por 100 mil habitantes na faixa de 0-12 anos, 1,24 por 100 mil de 13-21 anos, 1,91 por 100 mil de 22-45, 1,90 por 100 mil de 46-65 e 1,71 por 100 mil acima de 65 anos. A análise desses dados revelou diferença com significância estatística apenas entre a primeira faixa etária (0-12) e as outras. Ou seja, a doença acomete menos crianças. Já entre todas as outras faixas etárias a incidência não apresentou diferença estatisticamente significativa.

Na avaliação da freqüência de casos sem levar em conta a população, verifica-se número mais alto nas faixas etárias mais novas, que são também as

que têm número mais alto de indivíduos. Por isso o cálculo da incidência é importante.

Conclui-se que o PFE/FS, neste estudo, ao contrário do pêfingo de Cazenave, que acomete preferencialmente pacientes na quinta e sexta décadas de vida, incidiu menos em crianças até 12 anos e igualmente nas demais faixas etárias, sendo, entretanto, observado número mais alto de casos entre 22-45 anos, que é a faixa com número populacional mais alto.

Apenas um trabalho na literatura, realizado em Goiás por Silvestre e Netto (2005), também analisa a incidência de acordo com faixa etária e população. Os resultados foram semelhantes aos encontrados neste estudo. Ou seja, incidência menor em crianças e semelhante nas outras faixas etárias. Todas as outras referências consultadas apenas descrevem freqüência maior entre adultos jovens, sem levar em consideração a idade da população.

Outra questão que deve ser considerada ao se analisar a incidência por idade do PFE/FS ao longo do tempo é o envelhecimento da população brasileira. Em meados dos anos 40, quando ocorreu o maior número de casos da doença, a população era muito mais jovem que a de hoje, sendo de se esperar número ainda mais alto de casos nas faixas etárias mais novas do que nos dias atuais, quando houve envelhecimento considerável da população.

5.4.4 Ocorrência de casos familiares

Nos resultados deste estudo constatou-se a existência de acometimento de familiares em 7,45% dos pacientes na primeira fase, 3,7% na segunda fase e 5,1% no total de casos. Entretanto, não foi possível colher tal informação de 77 (30,1%) dos doentes.

A ocorrência de casos familiares é registrada em todos os grandes estudos epidemiológicos de PFE/FS. Sousa, em 1990, observou 8% de familiares acometidos e diversos autores relataram números até bem mais expressivos, como Aranha Campos (1942), que documentou freqüência de 26,65% de acometimento de familiares (CAMPBELL *et al.* 2001; DIAZ *et al.*, 1989a, SOUSA, 1990; MINELLI *et al.*, 1988; ORSINI DE CASTRO, 1945; VIEIRA, 1940).

Desde os estudos iniciais, referenciou-se ocorrência freqüente de casos familiares de PFE/FS. Este fato poderia ser atribuído a fatores genéticos ou poderia ser decorrente do convívio no mesmo ambiente. Investigações posteriores, com grandes séries de doentes, reafirmaram a alta ocorrência familiar e indicaram claramente a importância dos fatores genéticos. Percebeu-se, nos casos familiares, forte superioridade (93%) da ocorrência de indivíduos com ligações genéticas de consangüinidade (ex.: pais, filhos e irmãos) em relação a indivíduos da família sem relações genéticas (7%), isto é, com relações puramente sociais (cônjuges, sogros, noras ou genros). Mais tardiamente, a importância dos fatores genéticos ficou definitivamente demonstrada por meio de estudos dos antígenos de histocompatibilidade (MORAES *et al.*, 1991; 1997). Pesquisas em várias populações, mestiços, índios Xavantes e Terenas, demonstraram que determinados alelos conferem mais risco relativo à doença, como HLA-DRB1*0404; HLA-DRB2*1402 e HLA-DRB1*1406. Verificou-se, ainda, que todos estes alelos apresentam a mesma seqüência de aminoácidos, LLEQRRAA, na posição 67 a 74 na terceira região hipervariável do gene DRB1 (FRIEDMAN *et al.*, 1995). Desta forma, aparentemente, somente os indivíduos com esta seqüência de aminoácidos desenvolvem a enfermidade quando expostos aos fatores ambientais (SAMPAIO; RIVITTI, 2007).

5.4.5 Cor

Por ser dado mais difícil de ser registrado, foi avaliado apenas na primeira fase, em que os pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG eram entrevistados e sua cor anotada.

Houve predomínio da cor parda (54,26%) seguida pela branca (27,66%) e por último a preta (11,7%).

Em Goiás, Auad (1971) notificou maior acometimento de pardos. Silvestre e Netto (2005) demonstraram 54,8% de doentes não-brancos e 45,2% brancos. No estado de São Paulo e do Paraná, em cuja composição étnica o componente branco predomina, houve mais ocorrência nos brancos (VIEIRA, 1942; MINELLI, 1985).

Orsini de Castro (1945), em observação dos pacientes de Minas Gerais, não fez qualquer referência à incidência por raça. Sousa (1990) informou 44% de brancos, 41,8% de pardos e 14,2% de pretos.

A literatura descreve variação nos resultados dos estudos. Alguns autores observaram predomínio em pardos e outros em brancos; no entanto, a maioria concorda que diferenças na incidência da doença quanto à cor da pele decorrem principalmente de diferenças na composição étnica de cada estado ou local estudado.

5.4.6 Profissão

Esse dado só foi coletado na primeira fase do estudo. As principais profissões foram doméstica/do lar e lavrador, com 30,85% e 18,09% dos casos, respectivamente. Tendo em vista que 42,55% dos doentes provinham da zona rural, era de se esperar incidência aumentada nessas profissões.

Esses achados estão em concordância com os encontrados nas demais regiões endêmicas do país. Há predominância de enfermos que exercem profissões próprias do meio rural (DIAZ *et al.*, 1989a, CAMPBELL *et al.*, 2001; CHIOSSI; ROSELINO, 2001; MINELLI *et al.*, 1988; SILVESTRE; NETTO, 2005; SOUSA 1990; VIEIRA, 1940).

A terceira atividade mais desenvolvida foi a de estudante, com 11,7% dos casos. Como o PFE/FS é uma doença que acomete adolescentes e adultos jovens, é esperado encontrar elevado número de estudantes entre os doentes.

Entre as outras profissões, nenhuma apresentou número significativo de casos.

5.5 Distribuição dos pacientes nas regiões geográficas do estado

Nos três grandes levantamentos epidemiológicos realizados no estado de Minas Gerais, 1945, 1990, e neste estudo, os dois principais focos de PFE/FS foram a região metropolitana de Belo Horizonte e o Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba.

5.5.1 Região Metropolitana de Belo Horizonte

A capital mineira foi a cidade com o mais alto número de casos em todos os estudos: 198 em 1945, 23 em 1990 e 42 em 2006. Em conjunto com as cidades vizinhas, a região de Belo Horizonte sempre foi o maior foco da doença no estado.

Orsini de Castro (1945) salientou 299 pacientes na região metropolitana, o que corresponde a 63,89% do total de casos. Em 1990, Sousa, registrou 55, casos, sendo 17,30% do total, havendo queda estatisticamente significativa. No presente estudo, porém, observa-se, novamente, aumento de importância do foco metropolitano. Em comparação com os dados de 1990, o número de casos passou de 55 para 100 e, percentualmente, de 17,30% para 39,68%.

Além de Belo Horizonte, com 42 casos, houve sete pacientes em Sete Lagoas; cinco em Mariana; quatro em São Gonçalo do Rio Abaixo; três em Belo Vale, Contagem, Nova Era, Ribeirão das Neves, Sabará e Vespasiano; dois em João Monlevade, Nova União, Pará de Minas e Santa Maria de Itabira e, ainda, um em Baldim, Bela Vista de Minas, Betim, Brumadinho, Caeté, Conselheiro Lafaiete, Diogo Vasconcelos, Entre Rios de Minas, Esmeraldas, Itatiaiuçu, Pedro Leopoldo, Pitangui, Rio Acima, Santa Bárbara, Santana dos Ferros e São Sebastião do Rio Preto. A prevalência da doença na região foi de 1,59 por 100.000 habitantes.

5.5.2 Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba

O Triângulo foi responsável por 69 casos (14,74% do total) até 1945, 57 (17,92%) em 1990 e 54 (21,43%) em 2006. Percebe-se redução no número absoluto, porém, aumento relativo de casos, com tendência à significância estatística (valor-p próximo a 0,05), reforçando a relevância do foco. A prevalência atual é de 2,61 por 100.000 habitantes, a maior do estado.

A região de Uberaba e Uberlândia sempre foi o local de maior importância, tendo 23 casos em 1945, 16 em 1990 e 35 em 2006. Em 1990, Sousa relatou seis casos na região de Ituiutaba, constituindo-se no segundo foco do Triângulo. Em 2006, a segunda região com maior número de pacientes foi a de Patos de Minas e cidades vizinhas, com total de 15 casos.

Ao observar o mapa do Brasil e as datas de maior número de casos em cada estado, Empinotti (2004) traçou a distribuição cronológica dos focos de PFE/FS no país (FIG. 2).



FIGURA 2 – Distribuição cronológica dos focos de PFE/FS no Brasil, período de 1900 a 2001 (EMPINOTTI, 2004).

O expressivo número de doentes na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, assim como a delimitação da endemia em certas áreas do continente, não é explicado. Vários estudos já foram feitos na tentativa de elucidarem-se os fatores etiológicos envolvidos, mas, até o momento, não se sabe a causa da doença e o porquê de atingir regiões específicas.

Na FIG. 2 vê-se que o mapa do estado de Minas Gerais apresenta um traçado irregular a oeste, região do Triângulo Mineiro, o que faz com que essa

região esteja interposta entre os estados de São Paulo e Goiás, local onde a endemia avançou e alcançou números bem mais expressivos do que os registrados em Minas.

A localização geográfica do Triângulo poderia justificar o elevado número de casos observados na região, fazendo com que seja a de maior prevalência da doença no estado.

5.5.3 Demais regiões

As outras regiões do estado apresentaram números bem menos significativos. Registraram-se, em ordem decrescente de frequência, a Zona da Mata, com 6,75% dos casos; Vale do Rio Doce, com 5,56%; Sul/Sudoeste e Jequitinhonha, com 5,16% cada; Oeste, com 3,97%; Norte e Central, com 3,57% cada; e Campo das Vertentes, com 0,79%; nas regiões Noroeste e Vale do Mucuri nenhum caso foi encontrado.

A análise estatística dos dados, comparando com os estudos anteriores, mostra aumento crescente e significativo (valor-p <0,001) de casos na Zona da Mata. Em 1945, era a nona região em número de casos, em 1990 a oitava e neste estudo foi a terceira, atrás apenas da Metropolitana e do Triângulo. A cidade de Juiz de Fora contribuiu com oito casos, Lajinha e Ponte Nova com três cada, Ubá dois e Cataguases um.

Outras duas regiões que apresentaram número crescente de casos foi a do Jequitinhonha e a Central Mineira, sendo que apenas no Jequitinhonha esse aumento teve significância estatística (valor p <0,05).

As demais regiões do estado, Noroeste, Norte, Oeste, Sul/Sudoeste, Vale do Mucuri, Vale do Rio Doce e Campo das Vertentes apresentaram porcentagem crescente de casos em 1990, comparado a 1945, e decréscimo neste estudo.

Em 1945, a região Norte, com 4,91% do total de pacientes, foi descrita como o terceiro foco do estado, sendo as cidades de Pirapora, Januária e Montes Claros as com maior número de doentes. Em 1990, a região Norte ficou em quarto lugar, com 9,75% dos casos; e o Vale do Rio Doce em terceiro, com 14,47%. Esta região, quando comparada aos dados de 1945, foi a que

apresentou as alterações mais importantes na freqüência de casos de PFE/FS. Passou de 0,64% para 14,47%. A cidade com o mais alto número de casos foi Governador Valadares, com 19, seguida por Mantena com seis. Neste estudo, ambas as regiões apresentaram queda significativa no número de casos, sendo referidos apenas 3,7% dos casos no Norte de Minas e 5,8% no Vale do Rio Doce.

As regiões Noroeste, Oeste, Sul/Sudoeste, Vale do Mucuri e Campo das Vertentes, apesar de terem apresentado oscilação significativa na porcentagem de casos, não exibiu número importante de doentes em nenhum dos estudos, sendo que, neste levantamento, não foi observado caso no Noroeste de Minas e no Vale do Mucuri.

Uma consideração importante é o atendimento a pacientes mineiros em centros de outros estados, principalmente pacientes da região Sul/Sudoeste de Minas, que procuram atendimento em cidades mais próximas no estado de São Paulo e doentes do noroeste de Minas que são atendidos no Distrito Federal e Goiânia.

Silvestre e Netto (2005) ressaltaram oito doentes procedentes de Minas Gerais no estudo realizado no Hospital de Doenças Tropicais, em Goiânia; e Chiossi e Roselino (2001), dos 245 pacientes estudados em Ribeirão Preto, nordeste do estado de São Paulo, encontraram 51 de outros estados, sendo a maioria procedente do Sul/Sudoeste de Minas.

Se analisar-se o número de casos tendo em vista a população de cada mesorregião no ano de 2006, ou seja, a prevalência da doença, ganha importância a região Central, com 2,22/100.000 habitantes, atrás apenas do Triângulo, com 2,61/100.000; em terceiro lugar está a região do Jequitinhonha, com 1,87/100.000; seguida pela Metropolitana, com 1,59/100.000; Oeste, com 1,08/100.000; Vale do Rio Doce, com 0,88/100.000; Zona da Mata, com 0,79/100.000; Norte, com 0,57/100.000; Sul/Sudoeste, com 0,52/100.000; e Campo das Vertentes, com 0,37/100.000. Como nos estudos anteriores não foram feitos cálculos de prevalência e a divisão do estado em mesorregiões só foi definida recentemente, em 1991, não é possível comparar os dados.

5.6 Principais características socioeconômicas e agropecuárias das regiões mais atingidas pelo PFE/FS no estado de Minas Gerais

Em todo o Brasil, a zona de maior incidência do PFE/FS sempre foi localizada entre os meridianos 60 e 40 graus e os paralelos 15 e 24 graus. Essa área inclui todas as regiões do estado de Minas Gerais.

As 12 mesorregiões de Minas Gerais apresentam grandes variações ambientais e econômicas entre si. A região Metropolitana, a de maior ocorrência de casos, é a mais densamente povoada e lidera o crescimento demográfico mineiro. Apresenta saldo migratório positivo e constante. Tal fato se deve ao potencial industrial e de serviços da região, que consegue manter e regular tanto a população emigrante quanto a ali fixada.

O Triângulo é considerado uma das regiões mais desenvolvidas do estado, com grau de urbanização bastante elevado. Suas cidades são modernas e bem estruturadas, impulsionadas pelas indústrias e pelo agronegócio de café, milho, soja e cana-de-açúcar. O comércio atacadista e as empresas de telecomunicações se destacam nessa região. O Alto Paranaíba é uma das regiões mais proeminentes de Minas Gerais, com paisagem predominantemente rural, mas vem sofrendo modificações em função da crescente industrialização e exploração de sua grande riqueza mineral. A região é riquíssima em recursos hídricos, que propiciam o desenvolvimento das lavouras irrigadas e da pecuária.

A Zona da Mata possui economia em que se destacam as indústrias, a criação de gado leiteiro e plantações de cana-de-açúcar, café, milho e feijão. A Mata Atlântica era originalmente a cobertura vegetal dominante. A floresta, entretanto, foi fortemente devastada e atualmente é restrita a exíguas áreas nos pontos mais elevados.

O Vale do Rio Doce tem como atividades econômicas principais a indústria, comércio, agricultura e pecuária. A região Sul/Sudoeste de Minas tem muitas semelhanças com o interior de São Paulo, possuindo grandes altitudes, clima ameno e chuvoso. A economia é altamente agrícola, com destaque para a plantação de café. Por fim, o Vale do Jequitinhonha, que é região amplamente conhecida por seus baixos indicadores sociais, cujo clima é quente e a economia é baseada na pecuária e extrativismo vegetal.

As duas regiões do estado mais atingidas pela doença, Metropolitana e Triângulo, são áreas desenvolvidas economicamente e densamente povoadas. No entanto, a elucidação de fatores etiológicos que levariam a um número mais alto de pacientes nessas regiões foge dos objetivos deste estudo e outros são necessários para estabelecerem-se relações causais e características regionais que possam tentar esclarecer tal fato.

Várias pesquisas já foram realizadas para tentar estabelecer relação entre características geográficas e ecológicas das principais áreas atingidas pelo PFE/FS no Brasil. No entanto, ainda não se chegou a qualquer conclusão definitiva. Mais investigações são necessárias para desvendarem-se a razão e os aspectos determinantes do acometimento focal da doença.

5.7 Representatividade do Ambulatório de Doenças Bolhosas do Hospital das Clínicas da UFMG

O Ambulatório de Doenças Bolhosas do Anexo da Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG foi responsável pelo atendimento de 36,72% dos doentes de PFE/FS no estado, concentrando o maior número de doentes em Minas Gerais.

Por ser centro terciário de propeidêutica e tratamento, muitos pacientes de várias cidades do estado, bem como da capital, são encaminhados para consultas.

Ao comparar características epidemiológicas como, sexo, residência e idade dos pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG com os demais pacientes do estado, verifica-se que os grupos de pacientes são semelhantes nos diversos aspectos estudados.

Por ser local com número expressivo de doentes com as mesmas características dos doentes do restante do estado, pode-se inferir que o Ambulatório de Doenças Bolhosas do HC-UFMG é local que possui representativa amostra de doentes do estado de Minas Gerais. Sendo assim, pode-se considerar o HC-UFMG local de extrema importância e grandes possibilidades para estudo

de aspectos etiológicos, clínicos, propedêuticos e terapêuticos do PFE/FS em Minas Gerais e no Brasil.

6 CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos e os achados deste estudo, chegam-se às seguintes conclusões:

- O PFE/FS ainda é moléstia endêmica no estado de Minas Gerais, tendo sido observado o total de 256 casos atendidos no estado nos anos de 2005 e 2006.
- A prevalência e a incidência da doença estão diminuindo no estado de Minas Gerais.
- Não há predomínio de acometimento do sexo masculino ou feminino, a doença é mais comum no meio rural, não há preferência por raça e existe um componente genético envolvido, fazendo com que familiares de pacientes com PFE/FS tenham maior chance de desenvolver a doença.
- A incidência foi menor dos 0-12 anos e semelhante nas outras faixas etárias. Entretanto, o maior número de casos ocorre nos adultos jovens (22-45 anos), que é a faixa etária de maior número de indivíduos no estado.
- As duas regiões com maior número de casos foram a Metropolitana e o Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba. Em 1945 e 1990, essas também foram as regiões com maior número de doentes, sendo que, o Triângulo apresentou porcentagem crescente de casos em relação aos dois estudos anteriores e a Metropolitana apresentou decréscimo em 1990, com posterior aumento neste estudo.
- O Ambulatório de Doenças Bolhosas do Hospital das Clínicas da UFMG, por concentrar grande número de pacientes de PFE/FS, com características epidemiológicas semelhantes aos atendidos no restante do Estado, pode ser considerado local para estudos que levem a maiores esclarecimentos etiológicos, propedêuticos e terapêuticos sobre o PFE/FS em Minas Gerais e no restante do país.

REFERÊNCIAS

ACCIOLY, J.W.; DIÓGENES, M.J.N. Pênfigo foliáceo no estado do Ceará. **An Bras Dermatol**, v.66, n.6: p.297-98, 1991.

ALLEN, E.M. *et al.* Subclass reactivity of pemphigus foliaceus autoantibodies with recombinant human desmoglein. **J Invest Dermatol**, v.100: p.685-91, 1993.

AMAGAI, M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. **J Am Acad Dermatol**, v.48: p.244-52, 2003.

AMAGAI, M. *et al.* Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. **Br J Dermatol**, v.140: p.351-357, 1999.

ANHALT, G.J. *et al.* Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo selvagem). **Adv Dermatol**, v.4: p.73-94, 1988.

AOKI, V. *et al.* Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). **J Invest Dermatol Symp Proc**, v.9, n.1: p.34-40, 2004.

AUAD, A. **Pênfigo foliáceo sul-americano no estado de Goiás**. Goiás, 1971. 72p. Tese (livre docência) Instituto de Patologia Tropical. Universidade Federal de Goiânia, 1971.

CAMPBELL, I. *et al.* Pênfigo foliáceo/fogo selvagem. **An Bras Dermatol**, v.76, n.1: p.13-33, 2001.

CAMPOS, J.A. Pênfigo foliáceo (fogo selvagem). **Aspectos clínicos e epidemiológicos**. São Paulo, Companhia Melhoramentos de São Paulo: 1942. 127p.

CASTRO, R.M.; PROENÇA, N.G. Semelhanças e diferenças entre o fogo selvagem e o pênfigo foliáceo de Cazenave. **An Bras Dermatol**, v.58, n.3: p.137-39, 1983.

CERNA, M. *et al.* Genetic markers for susceptibility to endemic Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Xavantes Indians. **Tissue Antigens**, v.42: p.138-40, 1993.

CHIOSSI, M.P.V.; ROSELINO, A.M.F. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): a series from the Northeastern region of the State of São Paulo, Brazil, 1973-1998. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v.43, n.2: p.59-62, 2001.

CROSBY, D.L.; DIAZ, L.A. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). **Dermatol Clinics**, v.11, n.3: p.453-62, 1993.

CUNHA, P.R.; BYSTRYN, J.C. Sensibility of indirect immunoblotting for the detection of intercellular antibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). **Int J Dermatol**, v.38: p.41-5, 1999.

DIAZ, L.A. *et al.* Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II. Current and Historic Epidemiologic Studies. **J Invest Dermatol**, v.92: p.4-12, 1989a.

DIAZ, L.A. *et al.* Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopatology. **J Am Acad Dermatol**, v.20: p.657-69, 1989b.

EATON, P.D. *et al.* Characterization of black fly species on an Ameridian reservation with a high prevalence of fogo selvagem and neighboring disease-free sites in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **J Med Entomol**, EUA, v.35, n.2: p.120-31, 1988.

ELDER, D. *et al.* **Histopatologia da pele** de Lever. 1ª ed, São Paulo: Manole, 2001. 435p.

EMPINOTTI, J.C. *et al.* Endemic pemphigus foliaceus in Western Paraná, Brazil (1976-1988). **Br J Dermatol**, v.123, n.4: p.431-7, 1990.

EMPINOTTI, J.C. **Evolução clínico laboratorial do pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) na região oeste do Paraná**, Brasil (1987-2003). Rio de Janeiro: 2004. 115p. Dissertação de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.

FRIEDMAN, H. *et al.* Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. **J Am Acad Dermatol**, v.32: p.949-56, 1995.

FURTADO, T.A. Histopatology of pemphigus foliaceus. **Arch Dermatol**, v.80: p.66-71, 1959.

HANS-FILHO, G. *et al.* Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). **Clin Dermatol**, v.17: p.225-35, 1999.

HASHIMOTO, T. *et al.* Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen sources. **J Invest Dermatol**, v.94: p.327-31, 1990.

ISHII, K. *et al.* Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. **J Immunol**, v.159: p.2012-17, 1997.

KAWASHITA, M.Y. *et al.* Mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy for classic and endemic pemphigus foliaceus. **J Dermatol**, v.32, n.7: p.574-80, 2005.

LIN, M.S. *et al.* Characterization of desmoglein-1 epitopes recognized by T cells from patients with fogo selvagem. **J Invest Dermatol**, v.33: p.408-14, 1997.

LOMBARDI, C. *et al.* Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). **J Invest Dermatol**, v.98: p.847-50, 1992.

MANSUR, J.S. *et al.* Histórico do pênfigo foliáceo no Estado do Rio de Janeiro. **An Bras de Dermatol**, v.61, n.3: p.135-136, 1986.

MINELLI, L. Estudo epidemiológico do pênfigo foliáceo sul-americano no estado do Paraná (Brasil). **An Bras Dermatol**, v.60, n.5: p.319-26, 1985.

MINELLI, L. Geografia médica do pênfigo foliáceo sul-americano no estado do Paraná. **An Bras Dermatol**, v.51: p.173-81, 1976.

MINELLI L. *et al.* Pênfigo foliáceo sul-americano no estado do Paraná – período: 1941 a 1987. **An Bras Dermatol**, v.63, n.3: p.303-308, 1988.

MORAES, J.R. *et al.* HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. **Immunogenetics**, v.33: p.388-91, 1991.

MORAES, M.E. *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**, v.49: p.35-40, 1997.

ODO, M.E.Y.; RODRIGUEZ, R.M.L.; MIYAUCHI, L. Imunofluorescência direta em biópsia de pele no pênfigo foliáceo brasileiro. **An Bras Dermatol**, v.56, n.2: p.131-134, 1981.

ORSINI DE CASTRO, O. **Aspectos epidemiológicos e clínicos do pênfigo foliáceo em Minas Gerais**. Belo Horizonte: 1945. 163p. Tese de Concurso à Cadeira de Dermatologia e Sifilografia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 1945.

ORSINI DE CASTRO, O. **Contribuição ao estudo do pênfigo foliáceo**. Belo Horizonte: 1927. 117p. Tese de Livre Docência. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 1927.

PATRUS, O.R.A. **Antígenos de histocompatibilidade, imunocomplexos e complemento no pênfigo foliáceo**. Belo Horizonte: 1980. Dissertação de Doutorado em Medicina (Dermatologia, Universidade Federal de Minas Gerais, 1980.

PROENÇA, N.G.; CASTRO, R.M. Geografia médica do pênfigo foliáceo sul-americano. **An Bras Dermatol**, v.46, n.3: p.253-60, 1971.

PROENÇA, N.G. Declínio do pênfigo foliáceo no estado de São Paulo (Brasil). **Rev Paulista Med**, v.89: p.97-100, 1977.

REIS, V.M.S. *et al.* UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. **J Am Acad Dermatol**, v.42: p.571-6, 2000.

RIBEIRO, A.M.Q. *et al.* The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil. Epidemiologic and clinical considerations. **Int J Dermatol**, v.44: p.293-298, 2005.

RIVITTI, E.A. *et al.* Pemphigus foliaceus autoantibodies bind both epidermis and squamous mucosal epithelium, but injury is detected only in the epidermis. **J Am Acad Dermatol**, v.31, n.6: p.954-8, 1994.

ROCK, B. *et al.* Restricted heterogenicity of IgG subclasses in fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus). **N Engl J Med**, p.1320:1463-9, 1989.

SAMPAIO, S.A.P. *et al.* Brazilian pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (Wild Fire). **Contemp Trop Dermatol**, v.12: p.765-76, 1994.

SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. **Dermatologia**. 3. ed, São Paulo: Artes Médicas Ltda, 2007.

SILVA, D.; BRITO, A.C. Incidência dos pênfigos e dermatite de Duhring-Brocq no Pará. **An Bras Dermatol**, v.46, n.1: p.31-34, 1971.

SILVESTRE, M.C.; NETTO J.C.A. Pênfigo foliáceo endêmico: características sociodemográficas e incidência nas microrregiões do estado de Goiás, baseadas em estudo de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, Goiânia, GO. **An Bras Dermatol**, v.80, n.3: p.261-6, 2005.

SOUSA, M.S.L.A. **Aspectos epidemiológicos do pênfigo foliáceo endêmico no estado de Minas Gerais, no período de 1985 a 1987**. Belo Horizonte, 1990: 99p. Tese de Mestrado em Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 1990.

TALHARI, S.; FERNANDES, G.; ALECRIM, W.D. Pênfigo foliáceo sul-americano no Estado do Amazonas – estudo de 10 casos. **An Bras Dermatol**, v.50: p.49-52, 1975.

VIEIRA, J.P. **Novas contribuições ao estudo do pênfigo foliáceo (fogo selvagem) no estado de São Paulo**. São Paulo, Revista dos Tribunais, 1940: 242p.

VIEIRA, J.P. **Pênfigo foliáceo e síndrome de senear-uscher**. São Paulo, Revista dos Tribunais, 1942: 162p.

WU, H. *et al.* Protection against pemphigus foliaceus by desmoglein 3 in neonates. **N Engl J Med**, v.343: p.31-5, 2000.

www.datsus.gov.br

www.ibge.gov.br

www.wikipedia.org.br

www.geominas.mg.gov.br

ANEXO

ANEXO