



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

JANAÍNA BITTENCOURT CUNHA

AVALIAÇÃO DO PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO
VULGAR E FOLIÁCEO NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CURITIBA
2016

JANAÍNA BITTENCOURT CUNHA

AVALIAÇÃO DO PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO
VULGAR E FOLIÁCEO NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Dermatologia, apresentado no Serviço de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Dermatologia.

Orientadora: Prof. Dra. Maíra Mitsue Mukai

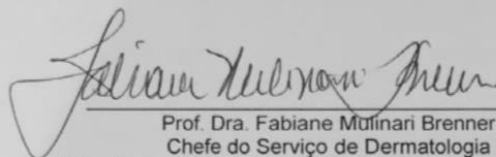
CURITIBA
2016

TERMO DE APROVAÇÃO

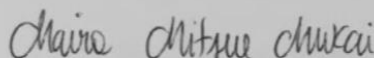
JANAÍNA BITTENCOURT CUNHA

AVALIAÇÃO DO PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO
VULGAR E FOLIÁCEO NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

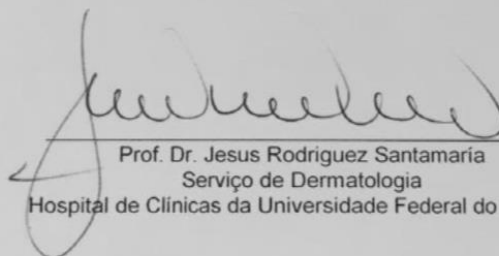
Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Dermatologia,
apresentado no Serviço de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à
obtenção de título de Especialista em Dermatologia.



Prof. Dra. Fabiane Mulinari Brenner
Chefe do Serviço de Dermatologia
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná



Prof. Dra. Maira Mitsue Mukai
Serviço de Dermatologia
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná



Prof. Dr. Jesus Rodriguez Santamaria
Serviço de Dermatologia
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 14 de dezembro de 2016

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida e por me dar forças para seguir em frente todos os dias.

À minha família, por me apoiar sempre e compreender minha ausência.

À doutoranda Flávia Sprenger por não medir esforços em todas as etapas do trabalho, sua colaboração foi de extrema importância para a conclusão.

À Prof. Dra. Maira Mitsue Mukai, pela orientação do trabalho.

Aos colaboradores do serviço de arquivo do Hospital de Clínicas da UFPR pelo apoio na busca de prontuários.

Aos meus colegas de curso pela colaboração no contato com os pacientes.

RESUMO

Introdução: Pênfigo compreende um espectro de doenças bolhosas autoimunes crônicas causadas pela interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Existem duas formas principais de apresentação, pênfigo vulgar (PV) e foliáceo (PF). Clinicamente traduz-se pela formação de bolhas flácidas disseminadas com possível acometimento mucoso. O diagnóstico é feito por sintomas clínicos e associado ao exame anatomopatológico e imunológico. A base do tratamento é a corticoterapia e imunossupressão.

Objetivos: Avaliar o perfil dos pacientes diagnosticados com PV e PF atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Materiais e métodos: Série de casos que contou com a revisão dos prontuários de todos os pacientes com PV e PF atendidos no serviço em questão. Foram excluídos os pacientes com dados de prontuários incompletos.

Resultados: A amostra contou com 45 pacientes, 37 deles portadores de PV e oito de PF. O PV acometeu mais mulheres e PF mais homens ($p < 0,005$). A mediana de idade ao diagnóstico foi de 50 anos, sem diferenças relevantes entre PV e PF ($p = 0,482$). Dois pacientes com PF eram procedentes de municípios da área endêmica do Estado. Os locais mais acometidos foram mucosa oral e tronco, o primeiro exclusivo do PV ($p < 0,005$). Todos os pacientes, com apenas uma exceção, tiveram terapia inicial com corticoide oral, sendo a segunda medicação mais empregada a azatioprina ($n = 40$). A terapia poupadora de corticoide foi iniciada após uma mediana de 1,1 mês após o diagnóstico. A mediana de tempo para alcançar a remissão completa sem terapia foi de 66,3 meses e de 21,8 meses entre as recaídas.

Conclusões: O HC-UFPR encontra-se na capital do Paraná, referência para todo o estado, inclusive a região endêmica. PV foi a forma mais comum encontrada. Os parâmetros epidemiológicos encontrados foram semelhantes aos descritos na literatura, exceto a diferença de idade de acometimento de PF.

Através das informações obtidas no estudo e revisão de literatura, propomos um protocolo de manejo e seguimento para os pacientes do serviço.

Palavras-chave: pênfigo, epidemiologia, corticoide, imunossupressor.

ABSTRACT

Background: Pemphigus includes a spectrum of skin and mucous bullous diseases. The most frequent presentations are the vulgaris (PV) and the foliaceus (PF). The presence of anti-desmoglein (Dsg) autoantibodies is the cause of blister formation. The incidence is 0,6 to 6 per million persons/year, with an average age of 40 to 60 y/o. The PV is more frequent than the PF, except within endemic areas as the north of Paraná. The endemic type tends to affect younger patients. The treatment comprehends systemic steroids and immunosuppression.

Objective: Evaluation of the PV and PF patients' profile, establish the prevalence of each form, verify the difference of prevalence according to age, gender and place of residence, evaluation of the used treatments, percentage of patients in remission and the periodicity of relapses.

Methods: Case series of 45 patients treated between 1983 and 2016 at the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná (HC-UFPR). All patients treated in the HC-UFPR were included and those with incomplete medical records were excluded. Demographic and clinical data were collected.

Results: PV was more prevalent (n = 37) than PF (n = 8). 25 patients were women (55,6%) and 20 were men (44,4%). PF was more prevalent amongst men and PV amongst women ($p < 0,005$). The median age at diagnosis was 50 y/o, with no significant difference between PV and PF ($p = 0,482$). Two patients were from towns within the endemic area of PF. The median interval between the beginning of symptoms and the diagnosis was of 5 months. All patients were initially treated with prednisone, with one exception. The second drug added to the therapy was the azathioprine (n = 40). The interval between the diagnosis and the initiation of steroid sparing therapy had a median of 1,1 months. The median interval to reach remission without therapy was of 66,3 months and the median interval between the relapses was of 21,8 months.

Conclusions: The HC-UFPR is located at Curitiba, the capital of Paraná, a reference to the entire state, including the endemic area. Despite this, PV was the most prevalent form. The epidemiological variables were all similar to those described, except the higher prevalence of PF on younger patients. The patients included in the study are being diagnosed and treated according to the recommendations.

Key words: pemphigus, epidemiology, steroid, immunosuppression.

LISTA DE FIGURAS

QUADRO 1 - ESTÁGIOS DA DOENÇA.....	19
GRÁFICO 1 – LOCAL DE DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES	38
GRÁFICO 2 – DOSE INICIAL DE CORTICOIDE	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O TIPO DE PÊNFIGO.....	31
TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O GÊNERO..	31
TABELA 3 – GÊNERO EM RELAÇÃO AOS SUBTIPOS DE PÊNFIGO	32
TABELA 4 – IDADE EM RELAÇÃO AOS SUBTIPOS DE PÊNFIGO.....	32
TABELA 5 – NATURALIDADE	33
TABELA 6 – PROCEDÊNCIA ATUAL.....	34
TABELA 7 – COMORBIDADES ASSOCIADAS	35
TABELA 8 – TEMPO EM MESES DE SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – PÊNFIGO GERAL	35
TABELA 9 – TEMPO EM MESES DE SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – PÊNFIGO VULGAR	36
TABELA 10 – LOCAIS DE MANIFESTAÇÃO	36
TABELA 11 – ACOMETIMENTO POR REGIÃO.....	37
TABELA 12 – PRESENÇA DE CICATRIZ DE ACORDO COM O TIPO DE PÊNFIGO	37
TABELA 13 – DOSE DE CORTICOIDE NO INICIO DO TRATAMENTO.....	39
TABELA 14 – USO DE POUPADOR DE CORTICOIDE	40
TABELA 15 – TEMPO EM MESES PARA INÍCIO DO TRATAMENTO, INTRODUÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS E REMISSÃO	41
TABELA 16 – SITUAÇÃO DA DOENÇA NA ÚLTIMA CONSULTA.....	42
TABELA 17 – MEDICAÇÃO EM USO NA ÚLTIMA CONSULTA	42
TABELA 18 – ESTÁGIO DA DOENÇA E MEDICAÇÃO EM USO NA ÚLTIMA CONSULTA.....	43
TABELA 19 – COMPARAÇÃO DA DOSE DE CORTICÓIDE COM ESTÁGIO DA DOENÇA NA ULTIMA CONSULTA	43

TABELA 20 – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESTÁGIOS DA DOENÇA	44
TABELA 21 – EVENTOS ADVERSOS.....	45
TABELA 22 – CANDIDÍASE COMO EVENTO ADVERSO	46
TABELA 23 – LINFOPENIA COMO EFEITO ADVERSO	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AZA	-	Azatioprina
CTC	-	Corticoide
DP	-	Desvio padrão
DPS	-	Dapsona
Dsg 1	-	Desmogleína 1
Dsg 3	-	Desmogleína 3
HC-UFPR	-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IFD	-	Imunofluorescência direta
IFI	-	Imunofluorescência indireta
MFM	-	Micofenolato mofetil
MTX	-	Metotrexato
NCTN	-	Nicotinamida
PF	-	Pênfigo foliáceo
PV	-	Pênfigo vulgar
TETRA	-	Tetraciclina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 INTRODUÇÃO	15
3.2 EPIDEMIOLOGIA.....	15
3.3 PATOGÊNESE.....	16
3.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	18
3.5 DIAGNÓSTICO	20
3.6 TRATAMENTO.....	21
3.6.1 Corticoesteroides	22
3.6.2 Imunossupressores	23
3.7 SEGUIMENTO	25
4 OBJETIVOS	26
4.1 OBJETIVOS GERAIS.....	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
5 MATERIAIS E MÉTODOS	27
5.1 TIPO DE ESTUDO	27
5.2 CASUÍSTICA.....	27
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	27
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
5.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO	28
5.6 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	28
5.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	28
5.8 MÉTODOS	28
5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5.10 ÉTICA EM PESQUISA	29
5.11 RESULTADOS ESPERADOS.....	30
6 RESULTADOS	31
6.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS	31
6.2 COMORBIDADES.....	34

6.3	CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA	35
6.4	LOCAL DE DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES	37
6.5	TRATAMENTO.....	39
6.6	VARIÁVEIS RELATIVAS A ÚLTIMA CONSULTA.....	41
6.7	EVENTOS ADVERSOS	44
7	DISCUSSÃO	47
8	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

O termo pênfigo refere-se a um grupo de doenças com envolvimento cutâneo e eventualmente mucoso, que tem como característica comum a presença de bolhas intraepiteliais acantolíticas ^(1, 2, 3).

O PV é caracterizado pelo acometimento das membranas mucosas e cutâneas, com formação de acantólise e bolhas nas porções mais profundas da epiderme, logo acima da camada basal, sendo assim chamada de clivagem suprabasal ⁽³⁾.

O principal auto-antígeno do PV é a desmogleína 3, havendo também a ocorrência de auto-antígeno contra a desmogleína 1. A ligação ocorre contra autoanticorpos da classe IgG, subclassificados em IgG1 e IgG4 de acordo com o momento clínico da doença ⁽³⁾.

Os pacientes com PF, por sua vez, apresentam acometimento estritamente cutâneo, poupando as membranas mucosas. A separação intraqueratinócitos ocorre nas camadas mais superficiais da epiderme, principalmente na camada granulosa, caracterizando uma clivagem subcórnea ^(1, 2, 4). O destaque dos autoanticorpos é proveniente da classe IgG, dirigidos contra os componentes do desmossomo, que são as desmogleínas 1. Esta forma de pênfigo apresenta duas formas distintas: o pênfigo Cazenave e o PF endêmico ou fogo selvagem. A base histopatológica, imunológica e o quadro clínico apresentam-se de forma semelhante, porém diferenciam-se em sua epidemiologia. O pênfigo Cazenave predomina a partir da quarta década e não apresenta caráter endêmico, ao passo que o fogo selvagem tem maior incidência em adolescentes e adultos jovens que vivem em áreas rurais, próximos à córregos e riachos, com ocorrência familiar, não apresentando predisposição por gênero ou raça. Nesta classe tem-se detectado uma predisposição genética ^(1, 5).

A incidência de PV é mais comum, exceto em países como Finlândia, Tunísia e Brasil ⁽¹⁾. No Brasil, a maior prevalência de PF encontra-se na região centro-oeste, como nos estados de Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, além de casos descritos nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Paraná. Nestas populações, predomina um acometimento em menor faixa etária ^(4,6).

2 JUSTIFICATIVA

Sendo o Hospital de Clínicas de Curitiba um serviço terciário no atendimento dos pacientes com pênfigo, se faz necessário expandir os conhecimentos do perfil dos doentes atendidos. Com isso, se permite o avanço no diagnóstico e início precoce de tratamento, na tentativa de diminuir as complicações da doença, efeitos colaterais dos tratamentos e sobretudo mortalidade.

O PF possui uma forma endêmica, o fogo selvagem, acometedora da região norte no estado do Paraná ⁽⁸⁾. Porém não sendo doença de notificação compulsória, dados epidemiológicos sobre a doença são restritos.

A partir dos dados obtidos pelo presente estudo, medidas de padronização no atendimento dos mesmos podem ser propostos como um protocolo a ser utilizado para o acompanhamento evolutivo dos pacientes portadores desta doença.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INTRODUÇÃO

Existem duas formas principais de apresentação de pênfigo, a forma vulgar e a foliácea ^(9, 10). As formas de manifestação mais raras compreendem o pênfigo paraneoplásico, pênfigo por IgA, pênfigo herpetiforme, pênfigo induzido por drogas e as variantes vegetante, eritematoso, Cazenave e fogo selvagem ⁽¹¹⁾. Dentre todas as variantes, a vulgar é a mais frequente ^(7, 12, 13).

Apesar de existirem diversas apresentações clínicas, o pênfigo, independente da sua forma, decorre da produção de auto-anticorpos contra as moléculas de adesão intracelular dos queratinócitos, as desmogleínas, componentes dos desmossomos, culminando com o fenômeno de acantólise e a formação das bolhas ^(14, 15, 16, 17).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

O pênfigo possui uma incidência de aproximadamente 0,6-6 casos por milhão de pessoas/ano, com pico de surgimento entre os 40 e 60 anos de idade. De acordo com a região, pode acometer mais homens ou mulheres ^(7, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Apesar da forma vulgar ser a mais comum na maioria das regiões do planeta, o PF manifesta-se de maneira endêmica no Brasil, na Colômbia, no Peru e na Tunísia, e recebe o nome de fogo selvagem ^(8, 12, 13, 17, 23, 24, 25).

Clinicamente, o PF esporádico e o fogo selvagem manifestam-se de formas semelhantes. O que se torna destaque, nos casos endêmicos, é a região geográfica afetada e as características imunogenéticas da população compreendida na área em questão.

O primeiro relato científico sobre fogo selvagem no Brasil data de 1903 ⁽²⁶⁾, e passado mais de um século, atualmente, compreende-se muito melhor a doença. Os estados mais afetados são São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Paraná ⁽²⁵⁾. A endemia de pênfigo foliáceo é bem estabelecida e relatada há mais de um

século. Entretanto, tem-se notado uma mudança epidemiológica com incidência de PV ultrapassando a incidência de PF endêmico, fato este, inédito ^(17, 26).

No estado do Paraná notou-se um aumento na incidência de fogo selvagem após a construção da usina de Itaipu. A área mais afetada é o norte próximo ao rio Paranapanema, na qual a influência familiar para a doença é fortemente expressa ^(25,54). Dados epidemiológicos sobre a doença no estado são escassos. Estimativas de tese publicada em 1986 sobre pênfigo foliáceo, nos Anais Brasileiros de Dermatologia, contava com 632 casos no estado, acometendo regiões norte, noroeste e nordeste, conhecida como acima da “linha da geada”, cuja função econômica importante é a cafeicultura. Dentre esses pacientes foram observados 24 pacientes consanguíneos em 11 famílias. ⁽⁵⁴⁾

Epidemiologicamente, o fogo selvagem difere do PF esporádico por acometer principalmente adultos jovens e crianças, oriundos de zonas rurais e das proximidades de rios. Nas áreas endêmicas, a prevalência pode chegar até 3,5% ^(13, 21, 27, 28, 29, 30, 31).

Ao estudar as populações destas regiões, notou-se uma maior prevalência da presença dos alelos HLA associados à doença e de anticorpos anti-desmogleína circulantes em indivíduos saudáveis ^(8, 26, 30, 32, 33, 34). A influência geográfica é tão significativa que a prevalência da presença de anticorpos anti-desmogleína é diretamente proporcional à distância do foco endêmico. Ou seja, quanto mais distante, menos pessoas possuem anticorpos circulantes ⁽⁸⁾.

3.3 PATOGÊNESE

A etiopatogenia da doença se dá através do desenvolvimento de autoanticorpos contra antígenos direcionados à superfície dos queratinócitos. Estes antígenos são oriundos dos componentes desmossomais, principal estrutura envolvida na adesão celular. A perda desta adesão resulta num processo reconhecido como acantólise, a qual clinicamente se traduz com a formação de bolhas.

Os desmossomos apresentam uma porção intracitoplasmática e uma transmembrânica. A porção intracitoplasmática é composta por filamentos intermediários ou tonofilamentos que inserem-se nas placas, dirigindo-se ao interior da célula e em torno do núcleo. Nos pontos de inserção dos tonofilamentos na placa

de aderência, existe uma proteína, a queratocalmina, que interfere na regulação do cálcio, indispensável à manutenção dos desmossomas. A sua porção extracelular é composta pelas caderinas, glicoproteínas transmembrânicas, que são moléculas de adesão dependentes de cálcio e divididas em desmogleínas e desmocolinas. As desmogleínas são classificadas em Dsg1 (160 kD), Dsg2, Dsg3 (130 kD), Dsg4 e as desmocolinas 1, 2 e 3. Com os avanços da biologia molecular tem sido possível reconhecer esses autoantígenos contra os quais os pacientes são sensibilizados (3, 4, 35).

A variação de apresentação clínica entre os subtipos de pênfigo decorre do alvo do ataque dos anticorpos. Além de o alvo ser diferente, sabe-se que a distribuição das moléculas de adesão não é igual em todas as camadas do epitélio. O PV, por exemplo, decorre do ataque contra a Dsg3, e o PF do ataque contra a Ds1 (9, 10, 17, 18, 36). A Dsg1 encontra-se nas camadas mais superficiais, e o tipo 3 nas camadas mais basais e também em toda a espessura da mucosa. Por esse motivo, o PV gera lesões bolhosas mais tensas, enquanto que o PF desenvolve bolhas flácidas e limitadas à pele (11). Entretanto, é possível encontrar anticorpos anti-Dsg1 e 3 no PV, fato este, que se traduz clinicamente através de lesões cutâneas e também mucosas (10, 11).

Além dos mecanismos imunológicos, sabe-se que o pênfigo se desenvolve sobre uma base genética favorável. Ambos HLA de classe I como o de classe II estão envolvidos na fisiopatologia da doença. Diversos alelos já foram isolados nos pacientes com a doença, e entre os mais conhecidos estão o HLA DRB1*04, *14, DRB101:02, 02:04 e 14:01 (20, 32, 37, 38). Estes alelos estão presentes em mais de 90% dos doentes (20).

Tendo a base imunogenética bem elucidada, busca-se um gatilho ambiental responsável por desencadear a doença em indivíduos susceptíveis (8).

Diversos fatores ambientais já foram investigados. Entre os principais, encontraram-se a exposição aos materiais agrícolas e de jardinagem, pesticidas, vapor de metais, presença de feridas crônicas e reações adversas aos medicamentos (12). O uso de alguns medicamentos, como as cefalosporinas, levodopa, rifampicina, captopril e penicilinas é um fator desencadeante comum da doença (21, 37).

Quanto ao pênfigo foliáceo endêmico no Brasil, sabe-se da relação importante entre a picada do mosquito do gênero *Simullium* e o desenvolvimento da doença (25, 27, 29, 39). Na Turquia sabe-se da relação entre o fogo selvagem com os banhos turcos (12). As regiões mais acometidas pelo fogo selvagem são áreas de clima subtropical,

mais comum em famílias que compartilham quartos, higiene precária e casas construídas com junco, com portas e janelas abertas, abrigando roedores e pequenos animais selvagens. Além disso, a incidência de fogo selvagem aumenta no final das estações chuvosas, ou seja, os meses de setembro e março, com menor incidência nos meses de verão seco. Tal fato sugere relação com o processo de multiplicação do mosquito. Existe ainda, grande positividade de anticorpos anti-desmogleína 1 nos indivíduos residentes dessas áreas ⁽³²⁾.

Vários outros fatores ambientais foram levantados, mas não demonstraram relevância científica, como a infecção pelo herpes vírus humano tipo 8, vírus da hepatite B e C, vírus *Coxsackie*, níveis séricos de leptina e prolactina, dieta condimentada, baixos níveis de cobre, zinco e vitamina D. Ainda não se sabe explicar a patogênese, mas acredita-se que as infecções quebrem a tolerância contra a autoimunidade ^(12, 22, 23, 40). Ainda não existe consenso sobre o efeito protetor do tabagismo ⁽⁴⁰⁾.

3.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O pênfigo é uma doença crônica incurável com um curso ativo de em média dez anos ⁽²⁰⁾.

O pênfigo vulgar manifesta-se através de ulcerações orais e dolorosas e bolhas cutâneas flácidas, especialmente em tronco, axilas, couro cabeludo e face. Costumam estar presentes os sinais clínicos de Nikolsky direto e indireto ^(11, 12, 15, 18).

O pênfigo foliáceo, tanto o esporádico quanto o endêmico, por sua vez, apresenta-se através de lesões primárias flácidas, vesículas superficiais e bolhas. Contudo, nem sempre as lesões são visíveis devido a sua natureza transitória e frágil. As lesões secundárias, tais como erosões rasas e crostas sobre base eritematosa são as mais vistas, geralmente acometendo áreas seborreicas, como tronco, cabeça e rosto. As lesões mucosas são extremamente raras ^(11, 15, 21).

Existem ferramentas que auxiliam a padronização do exame físico e também o progresso da doença. São elas o *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* (ANEXO 2) e o *Pemphigus Disease Area Index* (PDAI) (ANEXO 3) ^(15, 41). Destes, o PDAI é o que possui menor variabilidade inter-observadores e que reproduz de

maneira mais fidedigna o quadro clínico, além de estar intimamente relacionado com a titulação dos anticorpos, ou seja, uma queda no escore PDAI reflete também uma queda na quantidade de anticorpos circulantes ^(36, 42).

Além dos escores de gravidade, a Academia Europeia de Dermatologia propõe parâmetros de classificação para os estágios da doença. (QUADRO 1). Pênfigo ativo consiste na presença de lesões bolhosas ou erosivas ativas. Já uma doença controlada consiste na ausência de novas lesões e início da cicatrização. Consolidação é a ausência de surgimento de novas lesões por pelo menos duas semanas e/ou 80% das lesões em cicatrização. Recaídas consistem na formação de pelo menos três lesões por mês sem cura espontânea em uma semana ou surgimento de três ou mais lesões em paciente previamente controlado. Terapia mínima consiste em uso de 10 mg ou menos de prednisolona ou equivalente e terapia adjuvante mínima por pelo menos dois meses. Diante disso, avalia-se o paciente em remissão como remissão à terapia mínima ou remissão sem terapia. Bolhas ocasionais são aceitáveis e indicam que o paciente não está sendo supertratado ^(41, 43).

QUADRO 1 - ESTÁGIOS DA DOENÇA

ATIVIDADE	Lesões ativas
CONTROLE	Novas lesões cessam de se formar e as lesões começam a cicatrizar
CONSOLIDAÇÃO	Nenhuma lesão surge no período mínimo de 2 semanas e / ou 80% das lesões em cicatrização
REMISSÃO COMPLETA À TERAPEUTICA	Ausência de lesão enquanto doente recebe terapia mínima
REMISSÃO COMPLETA SEM TERAPEUTICA	Ausência de lesões sem tratamento medicamentoso

Fonte: Hertl *et al.*

Não existem diferenças significativas na mortalidade entre as formas vulgar e foliácea. Entretanto, o prognóstico é variável e existem alguns fatores preditores de mau prognóstico ⁽¹⁹⁾. Os principais indicadores de mau prognóstico são o desenvolvimento da doença após os 65 anos de idade, uma titulação de anticorpos anti-desmogleína 1 acima de 100 U/mL e a presença de doença coronariana ou arritmia no momento do diagnóstico do pênfigo vulgar ^(19, 41, 42).

O próprio tratamento pode influir no prognóstico, visto que a corticoterapia está relacionada a uma série de eventos adversos. Não existe maior prevalência de síndrome metabólica nos pacientes com pênfigo quando comparados à população

geral, mas existe uma maior prevalência de seus componentes, ou seja, hipertensão arterial, diabetes, hipertrigliciridemia e obesidade, além da maior prevalência de eventos cardíacos desfavoráveis ⁽⁴⁴⁾.

Além destas possibilidades de desfecho favorável, o pênfigo está associado à uma maior frequência de comorbidades autoimunes, como as tireoidites de Hashimoto e Graves, miastenia gravis, síndrome de Sjogren, artrite reumatoide e diabetes tipo 1 ^(21, 37).

3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pênfigo tem como base as características clínicas, histológicas e os testes imunológicos, dentre eles principalmente a imunofluorescência direta e indireta, e o ensaio imunoenzimático (ELISA) ^(21, 36). O quadro clínico deve preencher um parâmetro, um histológico e um parâmetro imunológico ou dois parâmetros clínicos e dois parâmetros imunológicos ⁽¹¹⁾.

O diagnóstico clínico consiste em evidenciar uma dermatose com múltiplas bolhas flácidas e de rotura fácil, erosões progressivas e refratárias, originada em pele ou mucosa saudável com sinal de Nikolsky positivo ^(11, 21, 36).

Histologicamente deve-se demonstrar a presença de bolha intra-epidérmica associadas a células acantolíticas e fenda intra-epidérmica, além da deposição de IgG na superfície dos queratinócitos ⁽¹¹⁾. A biópsia deve conter idealmente uma porção de transição entre a bolha e a pele clinicamente saudável ⁽¹⁵⁾.

Ao examinar a amostra por IFI identifica-se um padrão de “tela de galinheiro”, por conta dos depósitos de IgG e C3 na membrana plasmática dos queratinócitos, com pele perilesional de aparência normal ⁽¹⁵⁾.

A IFI utilizando esôfago de macaco ou secções de pele humana normal têm sido durante muito tempo um dos principais testes diagnósticos por permitir a quantificação dos anticorpos, presentes em 80 a 90% dos pacientes, através da sua titulação ^(9, 10, 15).

O ELISA possui maior sensibilidade e especificidade que a IFI. Contudo, a IFI guarda sua importância pois nem sempre o substrato do imunoensaio contém todos

os epítomos presentes *in vivo*, gerando assim, possíveis resultados falso-negativos (9, 10, 15, 20).

Sabe-se que o perfil de anticorpos guarda íntima relação com o fenótipo da doença, bem como sua titulação com a atividade. A presença de IgG anti-Dsg 1 é mais comum no acometimento predominantemente cutâneo, ao passo que o anti-Dsg 3 é mais comum no acometimento mucocutâneo (10, 18, 36).

A sensibilidade e especificidade dos testes é semelhante, sendo o citodiagnóstico de Tzanck o mais sensível e o ELISA o mais específico (7).

Diante da suspeita de pênfigo deve-se considerar os principais diagnósticos diferenciais de acordo com a apresentação da doença. No acometimento da mucosa oral, deve-se afastar uma estomatite herpética ou aftosa, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, líquen plano, lúpus eritematoso sistêmico e penfigoide cicatricial. Para as lesões cutâneas, os principais diagnósticos diferenciais são as demais variantes de pênfigo e penfigoide, dermatose bolhosa por IgA linear, eritema multiforme, doença de Hailey-Hailey e doença de Grover (15). A presença de IgG e C3 anti-Dsg 3 exclui todas as patologias supracitadas, com exceção do pênfigo paraneoplásico e o pênfigo induzido por drogas (1).

Como as lesões são frequentemente infectadas secundariamente, o simples achado de bactérias não faz o diagnóstico de impetigo (1).

3.6 TRATAMENTO

O tratamento deve ser instituído tão logo feito o diagnóstico e baseado na extensão do acometimento, baseado em corticoterapia e imunossupressão (11, 41).

Os principais objetivos do tratamento além da cura e controle da doença visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, limitar os efeitos colaterais associados ao tratamento de longo prazo (41).

Antes de iniciar o tratamento recomenda-se a realização de exames clínicos que podem ser úteis no acompanhamento e identificação de possíveis eventos adversos. São eles o hemograma, creatinina, eletrólitos, transaminases, gama GT, fosfatase alcalina, proteína sérica total, albumina, glicemia de jejum, sorologias para hepatites B e C e radiografia de tórax. Além disso, existem exames para o uso

específico de algumas drogas. No uso da azatioprina recomenda-se a dosagem da tiopurina metiltransferase e a de glicose-6-difosfatase, bilirrubina e reticulócitos no uso da dapsona. No uso de corticoides deve-se fazer densitometria anualmente e acompanhamento devido ao risco de glaucoma e catarata. Por fim, deve-se afastar gravidez em mulheres em idade fértil ⁽⁴¹⁾.

O tratamento não farmacológico conta com a higiene e bandagem com gazes anti-aderentes duas vezes ao dia e bochechos com solução salina para as lesões orais ^(15, 20).

Em situações limitadas pode-se lançar mão de agentes tópicos como corticoesteroides e inibidores de calcineurina. Entretanto, o uso destes agentes não permite uma ação sobre a produção dos anticorpos, e portanto, têm utilidade limitada ^(15, 45).

3.6.1 Corticoesteroides

A primeira linha de tratamento sistêmico são os corticoesteroides. A droga de escolha é a prednisolona, com uma dose inicial sugerida de 0,5 a 2 mg/kg/dia ^(15, 18, 46, 47). O PF geralmente requer doses inferiores de corticoides que o PV ⁽⁴¹⁾.

A pulsoterapia com corticoides ainda não possui esclarecimento suficiente. Sabe-se que pulsos com metilprednisolona ou dexametasona intravenoso possuem eficácia maior que a dosagem oral convencional, sendo uma opção nos casos refratários ^(11, 41, 43).

Alguns cuidados devem ser tomados diante do uso de corticoides, especialmente atentar a dose, período de utilização e suplementação com cálcio e vitamina D ⁽⁴¹⁾.

O advento da corticoterapia reduziu drasticamente a mortalidade do pênfigo ^(16,31,41). Entretanto, é uma terapia com um grande leque de complicações, e por isso, busca-se atualmente um arsenal terapêutico que poupe os pacientes do uso de esteroides exógenos ^(14, 23).

Cuidados ao uso de corticoesteróides sistêmico devem basear-se no rastreamento e profilaxia de osteoporose devendo-se tratar com a menor dose de glicocorticóide possível, período mais curto possível, suplementação de vitamina D e cálcio, uso de

bifosfonatos para todas as mulheres pós menopausa, homens > 50 anos e tratamento com glicocorticóides >3 meses, antifúngicos tópicos orais podem ser recomendados como profilaxia, recomendações variam entre uso de bloqueadores de H2 ou os inibidores da bomba para prevenir úlceras, profilaxia anti-trombótica em caso de alto risco de trombose, suporte psicológico, se necessário ⁽⁴¹⁾.

3.6.2 Imunossupressores

Em seguida, lança-se mão das terapias imunossupressoras. Os agentes imunossupressores mais empregados atualmente são a azatioprina, micofenolato de mofetil, dapsona e ciclofosfamida. A principal vantagem desses tratamentos é permitir a redução da dose de corticoides ⁽⁴⁵⁾. Já existem evidências de que o uso associado de glicocorticoides e imunossupressores desde o início do tratamento seja superior que o uso isolado de corticoides ^(41, 45).

A azatioprina deve ser usada na dose de 50 mg por dia até 3 mg/kg/dia. Deve-se iniciar com doses menores a fim de se evitar efeitos adversos, e a dosagem da enzima tiopurina metiltransferase pode ser útil no acompanhamento. Caso elevada, a dose máxima deve ser de 2,5 mg/kg/dia. Os principais eventos adversos relatados são pancitopenia, hepatotoxicidade e ganho de peso ^(18, 41).

O micofenolato mofetil atua através da inibição dos linfócitos B e T e sua dose inicial deve ser de 500 mg por dia, com aumento semanal, alcançando máximo de 2 a 3 g/dia ^(18, 41, 48).

Amagai *et al* compararam o uso da corticoterapia associada à azatioprina e ao micofenolato mofetil. Ambos tiveram eficácia e segurança equivalentes, sendo excelentes para o controle da doença. Contudo, o micofenolato mofetil demonstrou menos efeitos adversos, e a azatioprina, por sua vez, melhor efeito poupador de corticoide ^(11, 45).

O metotrexato pode ser empregado também no tratamento do pênfigo por suas propriedades antiinflamatórias com uma dose entre 10 e 20 mg por semana ^(18, 41).

A dapsona atua diminuindo a conversão do ácido paraminobenzoico em ácido fólico, impedindo a migração de polimorfonucleares e a resposta celular ao estímulo

quimiotático. Possui toxicidade nas esferas hepática e hematológica. Indicação mais precisa nos doentes com acometimento de mucosas ^(11, 46, 47).

A associação de tetraciclina e nicotinamida não tem mecanismo bem elucidado e poucos trabalhos na literatura utilizando a medicação para pênfigo. Não consta nos *guidelines* para tratamento de pênfigo, mas McCarty *et al* descreve trabalho com 51 pacientes portadores de pênfigo tratados com tetraciclina e nicotinamida, ou doxicilina ou minociclina, com período de remissão de 1 a 13 anos e remissão em 90% dos pacientes após terceiro mês de tratamento. Considerando como possibilidade na tentativa de poupar imunossupressores ⁽¹⁴⁾.

Outra droga utilizada é a ciclofosfamida endovenosa na dose de 500 mg ou 2 mg/kg/dia via oral ⁽¹¹⁾.

A ciclosporina não obteve resultados relevantes na associação com corticoides ⁽¹¹⁾.

As terapias adjuvantes de segunda linha incluem o anticorpo monoclonal anti-CD20, o rituximabe, a imunoglobulina endovenosa e a imunoadsorção ⁽⁴¹⁾.

O rituximabe deve ser usado na dose de 1000 mg em duas doses, com intervalo de 15 dias entre elas ou 375 mg por m² de superfície corporal por quatro semanas. Caso haja falha, pode-se repetir em seis meses. O custo é a principal limitação para seu uso ^(16, 18, 41, 48, 49).

A imunoglobulina endovenosa é usada na dose de 2 g/kg/ciclo, em dois a cinco dias consecutivos, mensalmente. Sua função consiste na remoção seletiva dos anticorpos patogênicos, sem afetar os anticorpos normais. Seu principal efeito adverso, embora raro, é a meningite asséptica e a principal contraindicação é a deficiência completa de IgA ^(41, 45).

A imunoadsorção, por sua vez, reduz a concentração sérica de IgG anti-Dsg 1 e 3 em 80%. O tratamento é feito em quatro dias consecutivos e repetido após quatro semanas. Deve ser reservado aos casos extremamente graves ^(11, 41, 50).

A técnica de plasmaferese possui risco elevado de sepse ⁽⁵⁰⁾.

Por fim, os agentes anti-TNF alfa possuem resposta satisfatória, mas com custo muito elevado quando comparado às demais modalidades terapêuticas ^(45, 51).

3.7 SEGUIMENTO

O pênfigo é uma doença crônica de evolução lenta. Por esse motivo, um período de um a três meses é esperado até a cicatrização das lesões. A redução da dose de corticoides pode ser iniciada tão logo o paciente atinja consolidação, em etapas de redução em 25% da dose, quinzenalmente, e ao atingir 20 mg, de maneira mais lenta ⁽⁴¹⁾.

Caso haja o aparecimento de menos de três lesões durante a retirada, deve-se voltar à última dose, e se houver recaída, duas doses anteriores. Se houver estabilização em duas semanas, pode-se prosseguir com nova retirada gradual ⁽⁴¹⁾. Pode-se manejar as recaídas ainda com aumento em 25 a 50% da dose de corticoide, associar imunossupressor caso não esteja sendo utilizado ainda, e se estiver, optar por um imunossupressor de segunda linha ⁽⁴¹⁾.

O tratamento pode ser suspenso após um ano com terapia em baixas doses diárias sem o surgimento de novas lesões. Os medicamentos adjuvantes podem ser suspensos em seis a 12 meses após a remissão à terapia ⁽⁴⁶⁾.

O seguimento deve ser de acordo com a necessidade do paciente na fase ativa, mensal na fase de controle e bimensal na consolidação. O acompanhamento sorológico, sempre que possível, deve ser feito no início do tratamento, em três meses e depois a cada três a seis meses ⁽⁴¹⁾.

Infelizmente não existe cura para o pênfigo, mas os avanços médicos permitem cada vez mais um tratamento adequado para o paciente, que deve ser sempre individualizado, considerando sua composição genética e a natureza de seu problema ⁽⁴⁵⁾.

Apesar do progresso terapêutico, o pênfigo ainda é uma doença grave com chances de complicações e mortalidade aproximada de 8,26% ^(7, 18, 37, 50). As principais complicações são desidratação e sepse, pois a perda da integridade da barreira cutânea permite a saída dos fluidos corpóreos e a entrada de microorganismos ^(15, 24, 37, 41, 45).

Os principais fatores de risco para complicações ao tratamento são a não adesão, a forma generalizada da doença ou a presença de lesões no couro cabeludo ⁽²⁴⁾.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar o perfil dos pacientes com pênfigo vulgar e foliáceo, as dermatoses intraepidérmicas autoimunes mais comuns, atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estabelecer a prevalência desta doença e de suas subclasses dentre os pacientes do ambulatório de Dermatologia do HC-UFPR.

Verificar a diferença de incidência em função de faixa etária, gênero e local de moradia.

Avaliar a existência de caráter endêmico destes pacientes, pela ocorrência de doença em familiares e grupos habitacionais.

Detectar quais exames foram utilizados para o diagnóstico e quais os critérios clínicos e complementares têm sido utilizados para o controle da doença.

Avaliar o perfil do paciente e comorbidades relacionadas no momento do diagnóstico.

Detectar qual droga foi usada para o tratamento da doença no momento do seu diagnóstico e qual droga foi empregada para o alcance do controle e remissão.

Verificar a quantidade de pacientes em remissão, há quanto tempo e a periodicidade das recidivas.

Por fim, propor um protocolo para tratamento e seguimento dos pacientes atendidos no serviço.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é uma série de casos.

5.2 CASUÍSTICA

A casuística consiste na análise de todos os prontuários dos pacientes acompanhados por PF e PV no ambulatório SAM 4 do serviço de Dermatologia do HC-UFPR.

O HC-UFPR atende exclusivamente a rede pública de saúde, sendo o maior prestador de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) no Paraná e o terceiro maior hospital universitário do País.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes atendidos no serviço de Dermatologia do HC-UFPR com diagnóstico firmado de PF e PV.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes selecionados através do CID 10 para pênfigo e suas variantes, mas que na revisão não eram portadores da doença, possivelmente CID preenchido incorretamente. Pacientes foram a óbito pela doença. Excluíram-se as crianças (menores de 18 anos) e as demais dermatoses bolhosas.

5.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população do estudo foi constituída por 45 pacientes com pênfigo atendidos no HC-UFPR entre 1983 e 2016.

5.6 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

A amostra foi obtida através do serviço de informática do HC-UFPR, a partir do qual foram selecionados todos os pacientes com CID-10 L10.0 (pênfigo vulgar), L10.1 (pênfigo vegetante), L10.2 (pênfigo foliáceo), L10.3 (pênfigo brasileiro ou fogo selvagem) e L10.4 (pênfigo eritematoso).

Não houve restrição de período de tempo para a revisão.

5.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Foram coletados dados sócio-demográficos como idade, sexo e local de residência, e variáveis clínicas como tempo de doença, idade ao diagnóstico, tipo de pênfigo, terapias utilizadas, exames complementares e resposta ao tratamento.

Foram avaliados ainda os eventos adversos à terapia.

5.8 MÉTODOS

Transferiram-se as variáveis de estudo para o instrumento de coleta de dados em uma planilha eletrônica do *Microsoft Excel*. Em seguida, exportaram-se os dados para análise estatística na plataforma *Statistica – Statsoft*.

Para as contagens de frequências absolutas e relativas de dados únicos foram empregados fórmulas e gráficos do *Microsoft Excel*. Já para as amostras pareadas e comparação entre as variáveis, prosseguiu-se com os testes estatísticos específicos.

Todos os dados foram coletados entre novembro de 2015 e novembro de 2016.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, máximos e desvios padrões. Para variáveis categóricas, foram apresentadas frequências e percentuais.

Para comparação dos tipos de pênfigo (vulgar e foliáceo), em relação à idade, foi usado o teste t de Student para amostras independentes.

Em relação às variáveis categóricas dicotômicas, as comparações foram feitas considerando-se o teste exato de Fischer. Este mesmo teste foi empregado para a avaliação da associação entre medicações e efeitos colaterais. Para a comparação dos estágios da doença e a dose de corticoide, foi usado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Realizou-se a análise estatística inferencial de acordo com a natureza das variáveis, número de grupos de estudo e tipos de análises necessárias. O nível de significância aplicado foi de 5%.

Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v20.

5.10 ÉTICA EM PESQUISA

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR sob a responsabilidade de Miguel I. A. Hanna Sobrinho, em 12 de agosto de 2015 (ANEXO 1).

5.11 RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se estimar o perfil dos pacientes com pênfigo atendidos no HC-UFPR e a endemicidade destes no estado do Paraná, visto que o serviço em questão é local de referência para pacientes de todo o estado.

Pretende-se também que a análise clínica e estatística auxilie o manejo e entendimento desta patologia.

6 RESULTADOS

6.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

Foram selecionados 104 pacientes no setor de informática através do CID 10, 59 deles foram excluídos por não serem portadores da doença. O estudo contou com a participação de 45 pacientes, destes, 37 (82,2%) portadores de pênfigo vulgar e oito (17,8%) de pênfigo foliáceo. Dos pacientes com pênfigo vulgar, quatro apresentavam a forma vegetante (10,8%). (TABELA 1).

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O TIPO DE PÊNFIGO

TIPO DE PÊNFIGO	n (%)
Pênfigo vulgar	37 (82,2)
Pênfigo foliáceo	08 (17,8)
Total	45 (100,0)

FONTE: A autora (2016)

Quanto ao gênero, 25 dos pacientes eram mulheres (55,6%) e 20 eram homens (44,4%) (TABELAS 2).

TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O GÊNERO

SEXO	n (%)
Masculino	20 (44,4)
Feminino	25 (55,6)
Total	45 (100,0)

FONTE: A autora (2016)

Ao analisar a relação entre o gênero e o tipo de pênfigo, identificou-se a maior prevalência de pênfigo foliáceo no sexo masculino, e pênfigo vulgar no sexo feminino. ($p < 0,005$) (TABELA 3).

TABELA 3 – GÊNERO EM RELAÇÃO AOS SUBTIPOS DE PÊNFIGO

SEXO	PV n (%)	PF n (%)
Masculino	14 (70,0)	06 (30,0)
Feminino	23 (92,0)	02 (08,0)
Total	37 (82,2)	08 (17,8)

FONTE: A autora (2016)

NOTA: $p < 0,05$ (teste exato de Fischer)

A idade dos pacientes para cada tipo de pênfigo está descrita na tabela 4. Não houve diferença estatisticamente relevante entre os padrões de idade para as duas variantes do pênfigo ($p = 0,482$).

TABELA 4 – IDADE EM RELAÇÃO AOS SUBTIPOS DE PÊNFIGO

TIPO DE PÊNFIGO	Idade (anos)					
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP
PV	37	51,4	50	31	80	12,2
PF	8	54,9	55	33	77	15,4

FONTE: A autora (2016)

NOTA: $p = 0,482$ (teste t de Student para amostras independentes)

Houve grande variação quanto a naturalidade e a procedência dos pacientes. Alguns pacientes foram identificados apenas com relação ao Estado de origem e um foi excluído devido à falta de dados nos prontuários (TABELAS 5 e 6).

TABELA 5 – NATURALIDADE

NATURALIDADE	n (%)
Curitiba	04 (9,1)
Campo Mourão	02 (4,5)
Colombo	02 (4,5)
Castro	02 (4,5)
Wenceslau Braz	02 (4,5)
Morretes	02 (4,5)
Matinhos	02 (4,5)
Papanduva	01 (2,3)
Minas Gerais	01 (2,3)
Antonina	01 (2,3)
Piauí	01 (2,3)
Lupionópolis	01 (2,3)
Buenópolis	01 (2,3)
Reserva	01 (2,3)
Catanduvas	01 (2,3)
Três Barras	01 (2,3)
Lages	01 (2,3)
Floristópolis	01 (2,3)
Paranaguá	01 (2,3)
Indianópolis	01 (2,3)
Maringá	01 (2,3)
Santo André	01 (2,3)
Campo Largo	01 (2,3)
Porto Alegre	01 (2,3)
Paranavaí	01 (2,3)
Pitanga	01 (2,3)
Cajati	01 (2,3)
Palmeira das Missões	01 (2,3)
São João	01 (2,3)
Matelândia	01 (2,3)
Cerro Azul	01 (2,3)
Espigão do Oeste	01 (2,3)
Lobato	01 (2,3)
Jiparaná	01 (2,3)
Faxinal de São Sebastião	01 (2,3)
Total	44 (100,0)

FONTE: A autora (2016)

TABELA 6 – PROCEDÊNCIA ATUAL

PROCEDÊNCIA	n (%)
Curitiba	20 (45,5)
Pinhais	03 (6,8)
Colombo	03 (6,8)
Campo Largo	02 (4,5)
Morretes	02 (4,5)
Formosa do Oeste	01 (2,3)
Almirante Tamandaré	01 (2,3)
Guaratuba	01 (2,3)
Carambei	01 (2,3)
Wenceslau Braz	01 (2,3)
Maringá	01 (2,3)
São José dos Pinhais	01 (2,3)
Toledo	01 (2,3)
Matinhos	01 (2,3)
Clevelândia	01 (2,3)
Rio Branco do Sul	01 (2,3)
Espigão do Oeste	01 (2,3)
Boa Esperança	01 (2,3)
Ivaiporã	01 (2,3)
Total	44 (100,0)

FONTE: A autora (2016)

Variaram amplamente os locais de naturalidade e procedência dos pacientes com pênfigo foliáceo, não sendo encontrada uma região específica mais acometida.

6.2 COMORBIDADES

Pouco menos da metade (46,7%) dos pacientes eram previamente hígidos. Os restantes 53,3% possuíam alguma comorbidade (TABELA 7).

TABELA 7 – COMORBIDADES ASSOCIADAS

	n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	10 (22,2)
Dislipidemia	05 (11,1)
Osteoartrose	03 (6,7)
Diabetes mellitus	03 (6,7)
Transtorno depressivo	02 (4,4)
Hipotireoidismo	02 (4,4)
Hepatite C	02 (4,4)
Gastrite ou esofagite	02 (4,4)
Doença de Chagas	01 (2,3)
Síndrome das pernas inquietas	01 (2,2)
Neuralgia pós-herpética	01 (2,2)
Hérnia de hiato	01 (2,2)
Câncer de mama	01 (2,2)
Glaucoma	01 (2,2)
Total	45 (100,0)

FONTE: A autora (2016)

6.3 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

O tempo transcorrido desde o início dos sintomas e o diagnóstico da doença teve uma mediana de cinco meses (DP = 37,4 meses). Tal intervalo de tempo foi semelhante para o pênfigo vulgar e o foliáceo.

As tabelas 8 e 9 descrevem ainda o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, e o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento.

TABELA 8 – TEMPO EM MESES DE SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – PÊNFIGO GERAL

VARIÁVEL	n (%)	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP
Tempo início dos sintomas ao diagnóstico	45 (100,0)	14,5	5,0	0,0	233,0	37,4
Tempo diagnóstico ao início do tratamento	45 (100,0)	16,6	0,0	0,0	261,0	49,1

FONTE: A autora (2016)

TABELA 9 – TEMPO EM MESES DE SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – PÊNFIGO VULGAR

VARIÁVEL	n (%)	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP
Tempo início dos sintomas ao diagnóstico	37 (100,0)	13,2	5,0	0,0	233,0	38,1
Tempo diagnóstico ao início do tratamento	37 (100,0)	07,9	0,0	0,0	96,0	18,1

FONTE: A autora (2016)

Os principais locais de manifestação foram a mucosa oral e tronco (TABELA 10).

TABELA 10 – LOCAIS DE MANIFESTAÇÃO

LOCAL DE MANIFESTAÇÃO	n (%)
Mucosa oral	37 (82,2)
Tronco	38 (84,4)
Membros superiores	21 (46,7)
Membros inferiores	21 (46,7)
Couro cabeludo	21 (46,7)
Face	16 (35,6)
Inguinal	13 (28,9)
Axilas	13 (28,9)
Total	45 (100,0)

FONTE: A autora (2016)

Foi encontrada uma relação estatisticamente relevante ($p < 0,05$) para o maior acometimento da mucosa oral nos pacientes com pênfigo vulgar. (TABELA 11).

TABELA 11 – ACOMETIMENTO POR REGIÃO

ACOMETIMENTO		PV n (%)	PF n (%)	<i>p</i>
Mucosa oral	Não	01 (02,7)	07 (87,5)	< 0,001
	Sim	36 (97,3)	01 (12,5)	
Tronco	Não	07 (18,9)	00 (00,0)	0,321
	Sim	30 (81,1)	08 (100,0)	
Membros superiores	Não	21 (56,8)	03 (37,5)	0,443
	Sim	16 (43,2)	08 (62,5)	
Membros inferiores	Não	21 (56,8)	03 (37,5)	0,443
	Sim	16 (43,2)	05 (62,5)	
Couro cabeludo	Não	22 (59,5)	02 (25,0)	0,121
	Sim	15 (40,5)	06 (75,0)	
Face	Não	25 (70,3)	04 (50,0)	0,427
	Sim	12 (32,4)	04 (50,0)	
Inguinal	Não	26 (70,3)	06 (75,0)	1
	Sim	11 (29,7)	02 (25,0)	
Axilas	Não	27 (73,0)	05 (62,5)	0,672
	Sim	10 (27,0)	3 (37,5)	

FONTE: A autora (2016)

Foi encontrado acometimento de pênfigo em cicatrizes de três pacientes (06,7%), não havendo relação estatisticamente significativa ($p = 0,452$) entre as formas de apresentação do pênfigo (TABELA 12).

TABELA 12 – PRESENÇA DE CICATRIZ DE ACORDO COM O TIPO DE PÊNFIGO

CICATRIZ	PV n (%)	PF n (%)
Não	35 (94,6)	07 (85,5)
Sim	02 (05,4)	01 (12,5)
Total	37 (82,2)	08 (17,8)

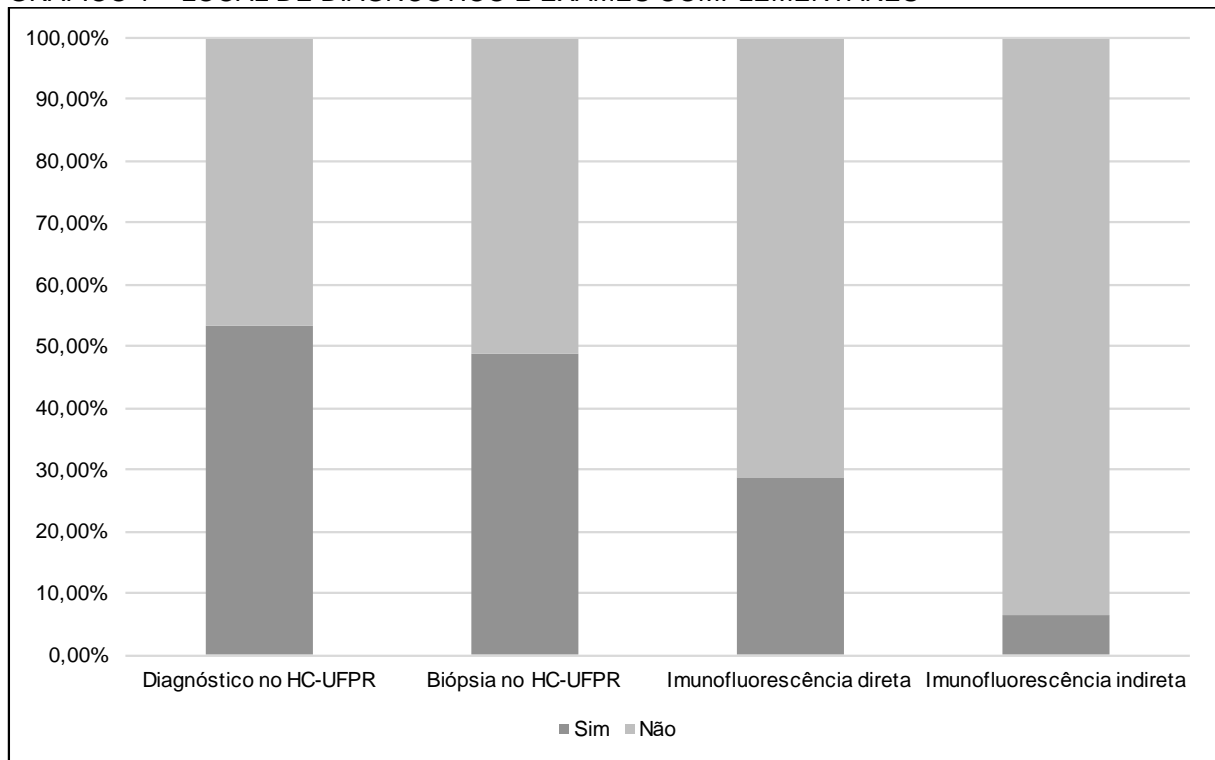
FONTE: A autora (2016)

6.4 LOCAL DE DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES

Mais da metade dos pacientes (53,3%, $n = 24$) receberam o diagnóstico no HC-UFPR, e os demais 46,7% ($n = 21$) receberam diagnóstico em outros serviços. Pouco menos de três quartos dos pacientes (73,3%, $n = 33$) tiveram seu diagnóstico confirmado por uma biópsia, sendo destas, 48,9% ($n = 22$) realizadas no HC-UFPR,

15,6% (n = 7) delas no HC-UFPR e outro serviço externo e 35,5% (n = 16) deles com biópsias realizadas em outros serviços ou serviços não informados. Apenas 28,9% (n= 13) dos pacientes possuíam exame de imunofluorescência direta (todos positivos para IgG e C3 entre queratinócitos) e 6,7% (n = 3) realizaram exame de imunofluorescência indireta. (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – LOCAL DE DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES



FONTE: A autora (2016)

Aproximadamente 15% (n = 7) dos pacientes já foram hospitalizados alguma vez por complicações relacionadas ao pênfigo. Sendo todos portadores de pênfigo vulgar.

6.5 TRATAMENTO

Um paciente foi excluído do estudo por possuir dados de apenas uma consulta, sem seguimento posterior. Desse modo, a amostra desta seção foi de 44 pacientes.

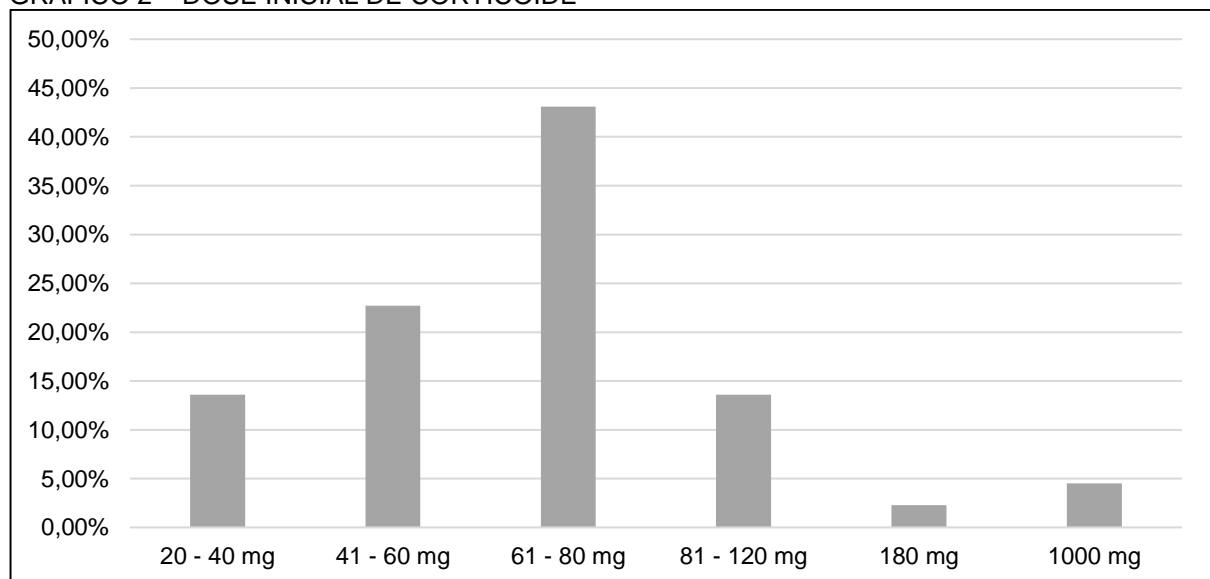
Todos os pacientes foram tratados inicialmente com corticoterapia, sendo a dose mais utilizada a de 60-80 mg (TABELA 14, GRÁFICO 2), com exceção de um paciente com pênfigo foliáceo, que utilizou primeiramente tetraciclina com nicotinamida. Não foi possível extrair a dosagem em miligramas por quilograma de peso por falta da última variável na maioria dos prontuários.

TABELA 13 – DOSE DE CORTICOIDE NO INICIO DO TRATAMENTO

DOSE	n (%)
20 - 40 mg	06 (13,6)
41 - 60mg	10 (22,7)
61 - 80mg	19 (43,1)
81 - 120mg	06 (13,6)
180 mg	01 (2,27)
1g/dia	02 (04,5)
Total	44 (100)

FONTE: A autora (2016)

GRÁFICO 2 – DOSE INICIAL DE CORTICOIDE



FONTE: A autora (2016)

Dois pacientes (04,5%) receberam a corticoterapia inicial sob a forma de pulsoterapia, e sete pacientes (15,6%) no total a receberam de forma endovenosa por mal controle da doença em outros momentos, que não a primeira escolha terapêutica. Todos os pacientes que receberam pulsoterapia eram portadores de PV.

A segunda medicação introduzida, juntamente ou após o uso de corticoides foi definida como imunossupressora ou poupadora de corticoide. A escolha mais empregada foi a azatioprina. Além desta, foram usadas também a dapsona, metotrexate e tetraciclina (TABELA 15).

TABELA 14 – USO DE POUPADOR DE CORTICOIDE

SEGUNDA MEDICAÇÃO UTILIZADA	n (%)
Azatioprina	40 (90,9)
Dapsona	02 (04,5)
Metotrexato	01 (02,3)
Tetraciclina	01 (02,3)
Total	44 (100)

FONTE: A autora (2016)

Nos pacientes em que não houve controle da doença, foram introduzidos após o primeiro poupador de corticoide: micofenolato de mofetil (n = 04), rituximabe (n = 01) e imunoglobulina endovenosa (n = 02), o último apenas no PV.

Mais de 90% dos pacientes foram suplementados com cálcio e vitamina D.

Foi avaliado também o tempo entre o diagnóstico e o início de uma terapia poupadora de corticoide, o tempo para se alcançar consolidações e remissões e a média de tempo entre as recaídas (TABELA 16).

TABELA 15 – TEMPO EM MESES PARA INÍCIO DO TRATAMENTO, INTRODUÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS E REMISSÃO

VARIÁVEL	n (%)	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP
Tempo entre diagnóstico e início de poupador de corticoide	44 (97,8)	17,8	1,1	00,0	306,7	57,2
Tempo entre início do tratamento e o primeiro controle	41 (91,1)	09,9	2,2	00,0	156,2	26,7
Tempo até primeira consolidação	38 (84,4)	12,3	4,4	00,9	177,6	29,2
Tempo desde primeira remissão completa até terapia mínima	21 (46,7)	34,6	15,7	05,1	184,7	45,1
Tempo desde primeira remissão completa sem terapia	06 (13,3)	78,7	66,3	20,5	191,0	58,2
Média de tempo entre as recaídas	22 (48,9)	26,8	21,8	04,7	74,5	16,9
Média de tempo entre as consolidações	26 (57,8)	30,8	23,8	06,1	89,0	20,1
Média de tempo entre as remissões completas à terapia	15 (33,3)	37,3	31,2	09,1	75,0	21,2

FONTE: A autora (2016)

6.6 VARIÁVEIS RELATIVAS A ÚLTIMA CONSULTA

Os pacientes foram classificados na última consulta de acordo com o estágio da doença: atividade, controle, consolidação, remissão com medicação e remissão sem medicação (TABELA 17).

A maioria dos pacientes encontrava-se em consolidação e remissão com medicação. Já para os pacientes em atividade e em controle (n = 07 e n = 07, respectivamente), o padrão se repetiu, havendo seis deles com PV e um deles com PF.

TABELA 16 – SITUAÇÃO DA DOENÇA NA ÚLTIMA CONSULTA

SITUAÇÃO	n (%)
Atividade	07,0 (15,6)
Controle	07,0 (15,6)
Consolidação	13,0 (28,9)
Remissão com medicação	12,0 (26,7)
Remissão sem medicação	06,0 (13,3)
Total	45 (100,0)

FONTE: A autora (2016)

Os medicamentos em uso na última consulta encontram-se descritos na tabela 18.

TABELA 17 – MEDICAÇÃO EM USO NA ÚLTIMA CONSULTA

DROGAS	n (%)
CTC sistêmico	25,0 (55,6)
Azatioprina	22,0 (48,9)
Metotrexate	04,0 (08,9)
Dapsone	02,0 (04,4)
Micofenolato	04,0 (08,9)
Tetraciclina e nicotinamida	02,0 (04,4)
CTC tópico	01,0 (02,2)
Outros	17,0 (38,6)

FONTE: A autora (2016)

NOTA: CTC - corticoide.

Foi comparado ainda o estágio da doença na última consulta com a medicação que estava sendo empregada neste mesmo momento (TABELA 19).

TABELA 18 – ESTÁGIO DA DOENÇA E MEDICAÇÃO EM USO NA ÚLTIMA CONSULTA

DROGAS	ÚLTIMA CONSULTA				COM
	ATIVIDADE n (%)	CONTROLE n (%)	CONSOLIDAÇÃO n (%)	REMISSÃO MEDICAÇÃO n (%)	
CTC	01,0 (06,7)	02,0 (18,6)	02,0 (16,7)		
CTC, AZA	02,0 (33,3)	01,0 (04,3)	08,0 (66,7)	02,0 (16,7)	
CTC, AZA, DPS		01,0 (04,3)			
CTC, AZA, MFM	01,0 (06,7)				
CTC, MTX			01,0 (08,3)	02,0 (16,7)	
CTC, MFM		01,0 (04,3)			
AZA		01,0 (04,3)		06,0 (50,0)	
MFM	01,0 (16,7)				
DPS	01,0 (16,7)				
MTX				01,0 (08,3)	
TETRA + NCTN		01,0 (04,3)	01,0 (08,3)		
Total	06,0	07,0	12,0	12,0	

FONTE: A autora (2016)

NOTA: CTC – corticoide; AZA- azatioprina; MFM - micofenolato mofetil; DPS – dapsona; MTX – metotrexate; TETRA – tetraciclina; NCTN – nicotinamida.

Testou-se a hipótese nula de que as doses de corticoide são iguais para as quatro classificações de estágio da doença (TABELA 20), versus a hipótese alternativa de que pelo menos uma das classificações de estágio tem dose de corticoide diferente das demais.

TABELA 19 – COMPARAÇÃO DA DOSE DE CORTICÓIDE COM ESTÁGIO DA DOENÇA NA ÚLTIMA CONSULTA

ESTÁGIO	DOSE DE CORTICOIDE					
	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DP
Atividade	4	52,5	55	20	80	32,0
Controle	5	32,0	20	5	60	26,1
Consolidação	11	33,0	20	5	90	30,3
Remissão com medicação	5	5,5	5	2,5	7,5	2,1

FONTE: A autora (2016)

Foi encontrada diferença significativa ($p = 0,014$) entre os estágios da doença e a dose de corticoide empregada. Sendo assim, os estágios foram comparados dois a dois (TABELA 21).

TABELA 20 – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESTÁGIOS DA DOENÇA

ESTÁGIOS	<i>p</i>
Atividade x controle	0,176
Atividade x consolidação	0,149
Atividade x remissão com medicação	0,001
Controle x consolidação	0,907
Controle x remissão com medicação	0,016
Consolidação x remissão com medicação	0,004

FONTE: A autora (2016)

6.7 EVENTOS ADVERSOS

Quanto aos efeitos colaterais, apenas 22,2% (n = 10) dos pacientes não foram acometidos por nenhum evento adverso. Tais eventos e sua frequência de acordo com as drogas encontram-se descritos na tabela 22. Vale ressaltar que alguns pacientes apresentaram mais de um efeito indesejado. A principal medicação causadora de efeitos colaterais foi a prednisona. Os eventos mais comuns encontrados foram candidíase (n = 14, 31,1%) e linfopenia (n = 11, 24,4%).

TABELA 21 – EVENTOS ADVERSOS

EVENTO ADVERSO	n (%)
Candidíase	14 (31,1)
Linfopenia	11 (24,4)
Infecção bacteriana	09 (20,0)
Osteopenia/osteoporose	09 (20,0)
Tinea corporis	07 (15,6)
Anemia	07 (15,6)
Erupção acneiforme	06 (13,3)
Diabetes	05 (11,1)
Cushing	05 (11,1)
Leucocitose	04 (08,9)
Aumento de bilirrubinas	04 (08,9)
Transtorno depressivo	02 (04,4)
Ceratoacantoma/câncer de pele	02 (04,4)
Eflúvio telógeno	01 (02,2)
Língua geográfica	01 (02,2)
Urticária	01 (02,2)
Púrpura de membros inferiores	01 (02,2)
Osteonecrose de fêmur	01 (02,2)
Cefaleia	01 (02,2)
Herpes zoster	01 (02,2)
Reação sarcóidica na cicatriz	01 (02,2)
Metahemoglobinemia	01 (02,2)

FONTE: A autora (2016)

Para cada uma das medicações em uso e para cada efeito colateral, testou-se a hipótese nula de que as probabilidades de ocorrência do efeito colateral são iguais para pacientes que usam e pacientes que não usam a medicação, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes (ANEXO 4).

Foi investigada a relação entre os eventos adversos que ocorreram em pelo menos quatro pacientes e os esquemas terapêuticos em uso no momento das intercorrências. A candidíase ocorreu principalmente na associação de prednisona com azatioprina, dos 21 pacientes que utilizaram a combinação acima, 57,1% foram acometidos (TABELA 23). Dos 11 pacientes com linfopenia, seis deles (54,5%) estavam em uso da associação de prednisona e azatioprina (TABELA 24). Os demais efeitos colaterais encontrados apresentaram também maior prevalência com a associação de prednisona e azatioprina. Foram eles a tinea corporis (n = 05, 74,4%), erupção acneiforme (n = 02, 33,3%), diabetes (n = 05, 100%), infecção bacteriana (n = 07, 77,8%), osteopenia (n = 06, 66,6%), cushing (n = 03, 60%), leucocitose (n = 03, 75%), aumento de bilirrubinas (n = 03, 75%), anemia (n = 4, 57,1%).

TABELA 22 – CANDIDÍASE COMO EVENTO ADVERSO

MEDICAÇÃO EM USO	SEM CANDIDÍASE n (%)	COM CANDIDÍASE n (%)
Nenhuma	10 (32,3)	00 (00,0)
PRED + AZA	14 (45,1)	08 (57,1)
PRED	03 (09,7)	04 (28,6)
PRED + AZA + MTX	01 (03,2)	01 (07,1)
PRED + DPS	01 (03,2)	01 (07,1)
DPS	01 (03,2)	00 (00,0)
PRED + AZA + DPS	01 (03,2)	00 (00,0)
Total	31 (68,9)	14 (31,1)

FONTE: A autora (2016)

NOTA: PRED - prednisona, AZA - azatioprina, MTX - metotrexate, DPS - dapsona

TABELA 23 – LINFOPENIA COMO EFEITO ADVERSO

MEDICAÇÃO EM USO	SEM LINFOPENIA n (%)	COM LINFOPENIA n (%)
Nenhuma	10,0 (29,4)	00,0 (00,0)
PRED + AZA	16,0 (47,0)	06,0 (54,5)
PRED + DPS	00,0 (00,0)	02,0 (18,2)
PRED	06,0 (17,6)	01,0 (09,1)
PRED + AZA + MTX	01,0 (02,9)	01,0 (09,1)
PRED + AZA + DPS	00,0 (00,0)	01,0 (09,1)
DPS	01,0 (02,9)	00,0 (00,0)
Total	34,0 (75,5)	11,0 (24,4)

FONTE: A autora (2016)

NOTA: PRED - prednisona, AZA - azatioprina, MTX - metotrexate, DPS - dapsona

7 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou o prontuário de 45 pacientes com pênfigo do HC-UFPR. Não foi encontrado um padrão de endemicidade e as características clínicas e epidemiológicas foram de encontro ao esperado.

Como a estratégia de busca dos doentes foi pelo CID-10, o trabalho esteve sujeito ao correto preenchimento deste no prontuário. Assim sendo deve-se considerar como presumível viés do trabalho a possibilidade de pacientes doentes não serem contabilizados na revisão por não estarem classificados corretamente de acordo com sua doença.

A imensa maioria da amostra foi constituída de pacientes portadores de PV (n = 37, 82,2%) e oito pacientes portadores de PF (17,8%). A literatura descreve uma proporção de dois terços de PV e um terço de PF. Sendo assim, a prevalência dos subtipos de pênfigo foi semelhante ao descrito ^(11, 12, 37).

A distribuição de gêneros foi praticamente igualitária, sendo discretamente maior no sexo feminino (n = 25, 55,5%) contra 44,5% no sexo masculino. Quando avaliados separadamente, identificou-se maior prevalência de PF nos homens e de PV nas mulheres, corroborando novamente os relatos da literatura ⁽¹³⁾.

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 50 anos, com idade mínima de 31 anos e máxima de 80 anos. Gonçalves *et al* e Diaz *et al* descrevem faixa de idade semelhante. Buscou-se ainda identificar, se neste grupo de pacientes, o acometimento de PF prevalece de forma mais intensa sobre pacientes mais jovens, conforme descrito por Amagai *et al* e Oh *et al*, entretanto, não foi encontrada diferença significativa ($p = 0,482$) na idade de acometimento entre PF e PV ^(11, 12, 17, 25).

Houve grande variação em relação a naturalidade e procedência. Aproximadamente metade dos pacientes (45,5%) eram procedentes de Curitiba, local da análise. Os oito pacientes com PF eram naturais de Curitiba, Jiparaná, Campo Mourão, Paranavaí, Indianópolis, interior de Minas Gerais e Rio Grande do Sul, e procedentes de Formosa, Curitiba, Campo Largo, Colombo, Toledo e Ivaiporã. Sabe-se que a incidência do PF endêmico ou fogo selvagem guarda íntima relação com a região geográfica, e que o Brasil possui áreas endêmicas nos estados do Paraná, São Paulo e Mato Grosso do Sul ⁽³⁰⁾. Sendo assim, no presente estudo foram encontrados quatro casos de PF procedentes ou naturais de área endêmica paranaense:

Paranavaí, Ivaiporã, Indianópolis e Campo Mourão. Um paciente do estudo era procedente de Ji-Paraná – Rondonia, área endêmica no Brasil.

Mais da metade dos pacientes (53,3%) dos pacientes possuíam alguma comorbidade, contra 46,7% de pacientes previamente hígidos.

As comorbidades mais encontradas foram a hipertensão arterial sistêmica (n = 10, 22,2%) e dislipidemia (n = 5, 11,1%) e com menor frequência houveram relatos de osteoporose, diabetes tipo 2, depressão, hipotireoidismo, hepatite C, gastrite, doença de Chagas, síndrome das pernas inquietas, neuralgia pós-herpética, hérnia de hiato, câncer de mama e glaucoma.

A literatura postula uma maior prevalência dos componentes da síndrome metabólica, ou seja, hipertensão arterial, hipertrigliciridemia, obesidade e diabetes nos pacientes com pênfigo ⁽⁴⁴⁾.

Além disso, investiga-se o vírus da hepatite C como possível gatilho ambiental da doença, além de uma maior prevalência de tireoidites autoimunes nestes pacientes (13, 22, 26, 27, 28, 40).

Contudo, não se pode afirmar se a prevalência dos componentes da síndrome metabólica foi maior nesses pacientes, uma vez que o presente estudo não contou com um grupo controle. De modo semelhante, não se pode inferir que o vírus da hepatite C foi um gatilho ambiental pela casuística limitada. Ademais, por falta de informações no prontuário, não se sabe se o caso de hipotireoidismo foi do tipo autoimune.

O tempo médio transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de cinco meses, confirmando os relatos da literatura ⁽¹³⁾. O tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi nulo, demonstrando que este foi instituído tão logo o diagnóstico tenha sido firmado.

Sabe-se que existe uma diferença marcante entre a apresentação clínica dos subtipos de pênfigo, e que o acometimento da mucosa oral é imensamente mais prevalente nos pacientes com PV. O presente estudo corroborou tal afirmativa, demonstrando a maior prevalência de doença oral no PV ($p < 0,005$) ^(11, 13, 16, 19). Os demais locais acometidos foram o tronco, membros superiores e inferiores, couro cabeludo, face, região inguinal e axilas, em ordem de frequência, sendo também compatíveis com os relatos da literatura ^(11, 13, 19, 26).

É descrito o fenômeno de Koebner no pênfigo, onde a presença de lesões traumáticas e cicatrizes cirúrgicas possivelmente causa uma exposição de auto-

antígenos em pacientes predispostos ⁽⁵²⁾. Contudo, não foi encontrada relevância estatística entre a presença de lesão em cicatriz e a forma de pênfigo. As lesões em cicatrizes prévias ocorreram em três pacientes, sendo um deles portador de PF e dois de PV.

Mais da metade dos pacientes (n = 24, 53,3%) receberam o diagnóstico no HC-UFPR. Setenta e três por cento dos pacientes realizaram biópsia com resultado de padrão típico descrito de bolhas intraepidérmicas ⁽¹¹⁾, sendo 48,9% destas biópsias realizadas no próprio serviço. Em 26% dos pacientes não constavam em prontuários dados sobre biópsia, não se podendo concluir se foram realizadas em outro serviço ou se realmente não foram realizadas.

Apenas 28,9% (n = 13) dos pacientes possuíam um exame de IFD, e em todos o padrão encontrado foi de IgG e C3 entre os queratinócitos, idêntico ao descrito previamente ⁽¹¹⁾. Somente três pacientes possuíam exame de IFI, realizados entre 1995 e 1998. Sabe-se que ambos os exames são peças importantes para o diagnóstico do pênfigo, contudo, a falta de recursos em hospitais públicos impede sua realização rotineira.

Todos os pacientes foram tratados inicialmente com corticoesteroides orais, mais frequentemente na dose de 60 a 80 mg, com exceção de um paciente que utilizou inicialmente tetraciclina e nicotinamida, este, portador de PF. Não foi possível determinar a dose em miligramas por quilograma de peso, desse modo, não se pode afirmar se a dose inicial foi exatamente igual à proposta pela literatura, de 1 mg/kg/dia, embora a escolha da classe terapêutica tenha sido adequada ⁽⁴¹⁾.

Sete pacientes com PV receberam pulsoterapia com metilprednisolona, três deles associados à ciclofosfamida. Dois deles receberam pulso como primeira opção de tratamento. Sabe-se que a pulsoterapia parece ser mais eficiente que a dosagem oral convencional, mas deve ser reservada aos casos refratários ⁽¹¹⁾.

A terapia adjuvante mais utilizada nos pacientes foi a azatioprina (n = 40, 90%) e em menor proporção a DPS, MTX, MMF, TTC, rituximabe e imunoglobulina intravenosa.

Segundo a literatura, a eficácia estatística de todos estes medicamentos é parecida ^(47, 49, 50).

As modalidades imunossupressoras de segunda linha, como rituximabe e imunoglobulina intravenosa foram usadas em um paciente cada. Esses tratamentos, por serem mais caros e complexos ficam reservados aos pacientes refratários ⁽¹⁶⁾.

Comprovou-se na literatura um risco aumentado de neoplasias relacionado ao uso prolongado de imunossupressores isolados ou associados ao corticoide. A incidência de câncer foi menor no grupo em uso de MMF, quando comparado à AZA, ciclofosfamida, ciclosporina e corticoterapia isolada ⁽⁵³⁾. A incidência de neoplasia ocorre com o uso de imunossupressores isolados ou associados a corticoides na proporção de 10,9% e 1,5% respectivamente. *Mabrouk et al*, publicaram revisão de literatura num total de 929 pacientes com pênfigo e penfigóide tratados com corticoides e / ou imunossupressores. Sendo a incidência de câncer nesses grupos 6,7% (azatioprina) (uso da droga 4,7 anos, seguimento 10,5 anos), 10,8% (ciclofosfamida) (uso da droga por 10,7 meses e seguimento 9,7 anos) 14,3% (ciclosporina) (uso da droga por 11,1 meses, seguimento 13,1 anos), 0% (micofenolato mofetil) (uso da droga 15 meses, seguimento 2,8 anos) e 1,4% (corticóide isolado) ⁽⁵³⁾.

Os pacientes foram classificados em estágios da doença de acordo com os critérios propostos pelo *Guideline* da Sociedade Europeia de Dermatologia publicados em 2014. Esta publicação atualizada e detalhada sobre classificação e manejo desses doentes serviu de base para a revisão de prontuários, estágios da doença ⁽⁴¹⁾.

O tempo decorrido entre o primeiro tratamento instituído e o controle teve mediana de 2,2 meses, com tempo até primeira consolidação de 4,4 meses e 15,7 meses para a primeira remissão completa à terapia. O tempo para remissão sem terapia teve mediana de 66,3 meses e as recaídas ocorreram em média a cada 23,8 meses. Não foi encontrado nenhum trabalho na literatura que fizesse análise semelhante.

Na última consulta 28% (n = 13) dos pacientes encontravam-se em fase de consolidação e 26,7% em remissão à terapia mínima. A combinação mais usada nos pacientes que alcançaram a remissão ou consolidação foi a de CTC com AZA, e a maioria dos pacientes em remissão à terapia estavam somente em uso de AZA. Não se pode afirmar que estes esquemas foram mais eficientes pois foi o mais empregado, sem outro grupo de tamanho e características semelhantes para comparação.

A candidíase foi o efeito colateral mais detectado (n = 14, 31%), seguido de linfopenia (n = 11, 24,4%) e em menor proporção infecções bacterianas, osteopenia, tinea, anemia, erupção acneiforme, diabetes, Cushing e leucocitose. Nenhum dos eventos adversos foram inesperados ou em desacordo com a literatura ^(16, 41).

Sete pacientes (15%) foram internados em algum momento do tratamento por mal controle ou complicações relacionadas à doença, todos eles portadores de PV.

8 CONCLUSÃO

A pesquisa avaliou o perfil epidemiológico de pênfigo no HC-UFPR, detectando maior prevalência de pacientes com PV e predomínio no sexo feminino, e não identificando caráter endêmico para o PF.

A realização de IFI foi disponível apenas por curto período de tempo, não sendo possível avaliar a equivalência da atividade da doença com a titulação dos anticorpos. Por se tratar de um hospital público encontra-se dificuldade na realização de exames mais custosos.

O tempo médio entre os sintomas e o diagnóstico foi de acordo com a literatura, bem como a evidenciação de que o tratamento foi instituído juntamente com o diagnóstico, um ponto positivo no manejo atual dos pacientes tratados no serviço.

A falta de informações registradas em prontuário foi o principal fator limitante do trabalho, desde dados como o peso para estabelecer a dose de medicamentos em miligramas por quilograma, até dados clínicos importantes do manejo da doença. Assim como o correto preenchimento do CID-10 no prontuário, já que essa é a ferramenta de busca de muitos trabalhos de base epidemiológica.

A ausência de dados clínicos sobre recaídas e conduta padronizados no manejo da corticoterapia nos períodos de piora, na sua retirada e no controle, foram um ponto negativo na revisão dos prontuários e entusiasmou a tentativa de padronização no atendimento dos pacientes.

Em conclusão, propõe-se um protocolo para manejo futuro dos pacientes com PV e PF a ser utilizado no serviço, na tentativa de otimizar o tratamento em benefício do paciente e eliminando os pontos falhos detectados pelo trabalho (ANEXO 5).

REFERÊNCIAS

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatologia*. 2011: p. 2616.
2. Criado PR, Chiacchio ND, Junior WB. *Tratado de Dermatologia*..
3. Sampaio SAPP, Rivitti EA. *Dermatologia*..
4. Cunha P, Barraviera S. Dermatoses bolhosas autoimunes - Educação médica continuada. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009: p. 111-124.
5. Chan P. Review on pathogenesis of pemphigus. Review on pathogenesis of pemphigus. 2011: p. 703-707.
6. Silvestre M, Netto Jd. Pênfigo foliáceo endêmico: características sociodemográficas e incidência nas microrregiões do estado de Goiás, baseado em estudo de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais em Goiânia, GO. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2005: p. 261-266.
7. Zhou T, Fang S, Li C, Hua H. Comparative study of indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay, and the Tzanck smear test for the diagnosis of pemphigus. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2016.
8. Warren SJP, Lin MS, Giudice GJ, Hoffman RG, Hans-Filho G, Aoki V, et al. The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. *The New England Journal of Medicine*. 2000 July: p. 23-20.
9. Russo I, Saponeri A, Peserico A, Alaibac M. The use of biochip immunofluorescence microscopy for the diagnosis of Pemphigus vulgaris. *Acta Histochemica*. 2014: p. 713-716.
10. Weiss D, Ristl R, Griss J, Bangert C, Foedinger D, Stingl G, et al. Autoantibody Levels and Clinical Disease Severity in Patients with Pemphigus: Comparison of Aggregated Anti-desmoglein ELISA Values and Indirect Immunofluorescence Titres. *Acta Derm Venereol*. 2015: p. 559-564.
11. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *Journal of Dermatology*. 2014: p. 471-486.
12. Oh DD, Zhao CY, Murrell DF. A review of case-control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016: p. 595-603.

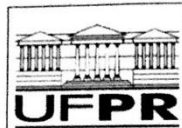
13. Pires CAA, Araujo FC, de Oliveira MS, Viana VB, Muller SFR, Carneiro FRO. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2014: p. 556-561.
14. McCarty M, Fiveson D. Two decades of using the combination of tetracycline derivatives and niacinamide as steroid-sparing agents in the management of pemphigus: Defining a niche for these low toxicity agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014: p. 475-479.
15. Santoro FA, Stoopler ET, Welsh VP. Pemphigus. *Dent Clin N Am*. 2013: p. 597-610.
16. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmunity Reviews*. 2014: p. 323-331.
17. Gonçalves GAP, Salathiel AM, Alves D, Brito MMC, Ferraz TS, Roselino AMF. Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: Analysis of a 21-year historical series. *An Bras Dermatol*. 2011: p. 1109-1112.
18. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther*. 2016 June.
19. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015.
20. Saha M, Bhogal B, Black MM, Cooper D, Vaughan RW, Groves RW. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *British Journal of Dermatology*. 2014: p. 116-122.
21. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis & Clinical Features of Pemphigus Foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011: p. 405-412.
22. Demirci GT, Mansur AT, Aydingoz IE, Atis G. Hepatitis C and hepatitis B virus infections in the etiopathogenesis of pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2014: p. 423-426.
23. Daniel BS, Murrell DF. Management of pemphigus. *F1000 Prime Reports*. 2014.
24. Ramos W, Galarza C, Smith ME, Chacon GR, Gutierrez EL, Ortega-Loayza AG. Endemic pemphigus in the Peruvian Amazon: epidemiology and risk factors for

- the development of complications during treatment. *An Bras Dermatol.* 2012: p. 838-845.
25. Diaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and Historic Epidemiologic Studies. *The Journal of Investigative Dermatology.* 1989: p. 4-12.
 26. Chacon R, Ortega-Loayza AG, Cyr RM. Historical notes on endemic pemphigus in South America. *International Journal of Dermatology.* 2012: p. 477-481.
 27. Aoki V, Sousa Jr JX, Diaz LA, The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Pathogenesis of Endemic Pemphigus Foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011: p. 413-418.
 28. Chagas ACF, Ivo ML, Honer MR, Filho RC. Situação do pênfigo foliáceo endêmico em Mato Grosso do Sul, Brasil, 1990-1999. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2005: p. 274-276.
 29. Chiossi MPDV, Roselino AMF. Endemic pemphigus foliaceus ("fogo selvagem"): a series from the Northeastern region of the state of São Paulo, Brazil, 1973-1998. *Rev Inst Med Top S Paulo.* 2001: p. 59-62.
 30. Di Zenzo G, Zambruno G, Borradori L. Endemic Pemphigus Foliaceus: Towards Understanding Autoimmune Mechanisms of Disease Development. *Journal of Investigative Dermatology.* 2012: p. 2499-2502.
 31. Fariba G, Ayatollahi A, Hejazi S. Pemphigus foliaceus. *Indian Pediatrics.* 2012 March: p. 240-241.
 32. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filho GH, et al. Advances in Pemphigus and its Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem) Phenotype: A Paradigm of Human Autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008: p. 311-324.
 33. Prüßmann W, Prüßmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, et al. Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015.
 34. Qian Y, Clarke SH, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA, et al. Antigen selection of anti-Dsg-1 autoantibodies during and prior to the onset of endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol.* 2009: p. 2823-2834.

35. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris. *British Association of Dermatologists - Clinical and Experimental Dermatology*. 2005: p. 261-266.
36. Patsatsi A, Kyriakou A, Giannakou A, Pavlitou-Tsiontsi A, Lambropoulos A, Sotiriadis D. Clinical Significance of Anti-desmoglein-1 and -3 Circulating Autoantibodies in Pemphigus Patients Measured by Area Index and Intensity Score. *Acta Derm Venereol*. 2014: p. 203-206.
37. Alpsy E, Karakas AA, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015: p. 291-298.
38. Brochado MJF, Nascimento DF, Campos W, Deghaide NHS, Donadi EA, Roselino AM. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. *Journal of Autoimmunity*. 2016.
39. Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SAP, Rivitti EA, Friedman H, et al. Environmental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *The Journal of Investigative Dermatology*. 1992.
40. Mozafari N, Robati RM, Younespour S. Serum Leptin Levels in Pemphigus: A Case Control Study. *BioMed Research International*. 2014 May: p. 1-5.
41. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *JEADV*. 2015: p. 405-414.
42. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, Esmaili N, Heidari K, Aghazadeh N, et al. Pemphigus Disease Activity Measurements Pemphigus Disease Area Index, Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score and Pemphigus Vulgaris Activity Score. *JAMA Dermatology*. 2014 March: p. 266-272.
43. Harmann KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus. *British Journal of Dermatology*. 2003.
44. Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. *An Bras Dermatol*. 2014: p. 752-756.

45. Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur J Dermatol.* 2015: p. 103-113.
46. Quaresma MV, Hezel J, Kac BK, Filho FB, Peretti MC, Azulay-Abulafia L. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *An Bras Dermatol.* 2015: p. 51-54.
47. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-Based Treatments in Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011: p. 599-606.
48. Biot SDRN, Lima RB, Marques LPJ, Franco JPdA, Pereira HNC, Martins CJ. Refractory pemphigus vulgaris treated with rituximab and mycophenolate mofetil. *An Bras Dermatol.* 2014: p. 980-984.
49. Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2014: p. 669-675.
50. Atzmony L, Hodak E, Leshem Y, Rosembaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015: p. 264-271.
51. Hall RP, Fairley J, Woodley D, Werth VP, Hannah D, Streilen RD, et al. A multi-centered randomized trial of the treatment of pemphigus vulgaris patients with infliximab and prednisone compared to prednisone alone. *Br J Dermatol.* 2015: p. 760-768.
52. Perez-Perez L, Suarez O, Sanchez-Aguilar D, Toribio J. Pênfigo vulgar. Comienzo como fenómeno de Koebner. *Actas Dermosifilográficas.* 2005.
53. Mabrouk D, Gurkan HM, Keskin DB, Christen WG, Razzaque AA. Association Between Cancer and Immunosuppressive Therapy - Analysis of Selected Studies in Pemphigus and Pemphigoid. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2010
54. Minelli L. Estudo epidemiológico de pênfigo foliáceo sul-americano no estado do Paraná (Brasil). *An Bras Dermatol,* 60 (2), 319-326, 1985.

ANEXO 1




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA



EXTRATO DA ATA DA REUNIÃO DE CAMARA DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DO SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, REALIZADA EM DOZE DE AGOSTO DE DOIS MIL E QUINZE.

- 1 Às oito horas do dia doze de agosto do ano de dois mil e quinze, na sala
2 1207 Departamento da Clínica Médica, no décimo segundo andar do prédio
3 central do Hospital de Clínicas, teve início a reunião de Câmara
4 Departamental, com a presença dos professores que assinaram a lista de
5 presença. Com verificação de quórum mínimo, o Professor Miguel I. A. Hanna
6 Sobrinho deu início à reunião, seguindo a seguinte Pauta: **3.15. Aprovação**
7 **de projeto de pesquisa** – Título: Avaliação do perfil dos pacientes
8 portadores de pênfigo vulgar no serviço de Dermatologia do Hospital de
9 Clínicas da UFPR. Acadêmica: Janaína Bittencourt Cunha. Orientador: Prof.
10 Maira Mitsue Mukai. **Em regime de votação e discussão foi apreciado e**
11 **aprovado.** Nada mais havendo a tratar, eu, Angela Coradin Ferreira Silva,
12 lavrei a presente ata, que após lida, será assinada pelo Presidente da
13 Reunião Câmara Departamental, Professor Miguel I. A. Hanna Sobrinho e
14 pelos demais presentes à reunião.


Miguel I. A. Hanna Sobrinho
Chefe do Departamento de
Clínica Médica

ANEXO 2

ABSIS SCORING SHEET

Date:

Patient's weight (kg):

Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions):

1.5 Erosive, exudative lesions

1 Erosive, dry lesions

0.5 Reepithelialized lesions

Skin Involvement (Max BSA)	Patient's BSA	Weighting factor
Head & neck (9%):		
L Arm including hand (9%):		
R Arm including hand (9%):		
Trunk (front & back) (36%):		
L Leg (18%):		
R Leg (18%):		
Genitals (1%):		

(Skin involvement total score: % BSA x weighting factor = 0-150 points)

Oral Involvement:

I. Extent (enter 1 for presence of lesions, 0 absence of any lesion):

Upper gingival mucosa		Tongue	
Lower gingival mucosa		Floor of the mouth	
Upper lip mucosa		Hard palate	
Lower lip mucosa		Soft palate	
Left buccal mucosa		Pharynx	
Right buccal mucosa			

(Total score ranges from 0-11)

Severity (discomfort during eating/drinking)

Food	Level	Factor of Discomfort	Severity score
Water	1		
Soup	2		
Yogurt	3		
Custard	4		
Mashed potatoes/ scrambled egg	5		
Baked fish	6		
White bread	7		
Apple/ raw carrot	8		
Fried steak/ whole-grain bread	9		

(Severity score= Level multiplied by the factor of discomfort= 0-45 points)

Legend for factor of discomfort

1 Pain/bleeding occurred always

0.5 Pain/bleeding occurred sometimes

0 Never experienced problems

ANEXO 3

Pemphigus Disease Area Index (PDAI)

Skin	Activity	Damage
Anatomical Location	Erosion/Blisters or new erythema	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 1-3 lesions, up to one >2 cm diameter, none > 6 cm 2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6cm 3 >3 lesions, none > 6 cm diameter 5 >3 lesions, and/or at least one >6 cm diameter 10 >3 lesions, and/or at least one lesion >16 cm diameter or entire area	0 absent 1 present
Ears		
Nose		
Rest of the face		
Neck		
Chest		
Abdomen		
Back, buttocks		
Arms		
Hands		
Legs		
Feet		
Genitals		
Total skin	/120	/12

Scalp

Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 in one quadrant 2 two quadrants 3 three quadrants 4 affects whole skull 10 at least one lesion > 6 cm	0 absent 1 present
Total Scalp (0-10)	/10	/1

Mucous membrane

Anatomical Location	Erosion/Blisters
	0 absent 1 1 lesion 2 2-3 lesions 5 >3 lesions or 2 lesions >2 cm 10 entire area
Eyes	
Nose	
Buccal mucosa	
Hard palate	
Soft palate	
Upper gingiva	
Lower gingiva	
Tongue	
Floor of mouth	
Labial bucosa	
Posterior pharynx	
Anogenital	
Total Mucosa	/120

Total Activity Score:

Total Damage Score

ANEXO 4

EFEITO	PREDNISONA			AZATIOPRINA			DAPSONA			METOTREXATO		
	NÃO (n = 11) n (%)	SIM (n = 34) n (%)	p	NÃO (n = 20) n (%)	SIM (n = 25) n (%)	p	NÃO (n = 41) n (%)	SIM (n = 04) n (%)	p	NÃO (n = 43) n (%)	SIM (n = 02) n (%)	p
Candidíase	0 (0)	14,0 (41,2)	0,01	05,05 (25,0)	09,0 (36,0)	0,525	13,0 (31,7)	01,0 (25,0)	1	13,0 (30,2)	01,0 (50,0)	0,53
Tinea corporis	0 (0)	07,0 (20,6)	0,168	00,0 (00,0)	07,0 (28,0)	0,012	07,0 (17,1)	00,0 (00,0)	1	06,0 (14,0)	01,0 (50,0)	0,29
Linfopenia	0 (0)	11,0 (32,4)	0,042	03,0 (15,0)	08,0 (32,0)	0,297	08,0 (19,5)	03,0 (75,0)	0,04	10,0 (23,3)	01,0 (50,0)	0,433
Anemia	0 (0)	07,0 (20,6)	0,168	02,0 (10,0)	05,0 (20,0)	0,437	05 (12,2)	02,0 (50,0)	0,108	07,0 (16,3)	00,0 (00,0)	1
Erupção acneiforme	0 (0)	06,0 (17,7)	0,332	04,0 (20,0)	02,0 (08,0)	0,383	04,0 (09,8)	02,0 (50,0)	0,08	06,0 (14,0)	00,0 (00,0)	1
Diabetes	0 (0)	05,0 (14,7)	0,313	00,0 (00,0)	05,0 (20,0)	0,056	05,0 (12,2)	00,0 (00,0)	1	05,0 (11,6)	00,0 (00,0)	1
Eflúvio telógeno	0 (0)	01,0 (02,9)	1	00,0 (00,0)	01,0 (04,0)	1	01,0 (02,4)	00,0 (00,0)	1	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Infecção bacteriana	0 (0)	09,0 (26,5)	0,087	01,0 (05,0)	08,0 (32,0)	0,03	08,0 (19,5)	01,0 (25,0)	1	08,0 (18,6)	01,0 (50,0)	0,364
Osteopenia/osteoporose	0 (0)	09,0 (26,5)	0,087	01,0 (05,0)	08,0 (32,0)	0,03	07,0 (17,1)	02,0 (50,0)	0,173	08,0 (18,6)	01,0 (50,0)	0,364
Transtorno depressivo	0 (0)	02,0 (05,9)	1	00,0 (00,0)	02,0 (08,0)	0,495	02,0 (04,9)	00,0 (00,0)	1	02,0 (04,7)	00,0 (00,0)	1
Cushing	0 (0)	05,0 (14,7)	0,313	01,0 (05,0)	04,0 (16,0)	0,362	04,0 (09,8)	01,0 (25,0)	0,387	04,0 (09,3)	01,0 (50,0)	0,212
Língua geográfica	0 (0)	01,0 (02,9)	1	00,0 (00,0)	01,0 (04,0)	1	01,0 (02,4)	00,0 (00,0)	1	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Urticária	0 (0)	01,0 (02,9)	1	00,0 (00,0)	01,0 (04,0)	1	01,0 (02,4)	00,0 (00,0)	1	00,0 (00,0)	01,0 (50,0)	0,044
Câncer de pele	0 (0)	02,0 (05,9)	1	00,0 (00,0)	02,0 (08,0)	0,495	02,0 (04,9)	00,0 (00,0)	1	02,0 (04,7)	00,0 (00,0)	1
Púrpura de membros inferiores	0 (0)	01,0 (02,9)	1	00,0 (00,0)	01,0 (04,0)	1	01,0 (02,4)	00,0 (00,0)	1	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Osteonecrose de fêmur	0 (0)	01,0 (02,9)	1	00,0 (00,0)	01,0 (04,0)	1	01,0 (02,4)	00,0 (00,0)	1	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Leucocitose	0 (0)	04,0 (11,8)	0,558	01,0 (05,0)	03,0 (12,0)	0,617	04,0 (09,8)	00,0 (00,0)	1	04,0 (09,3)	00,0 (00,0)	1
Cefaleia	0 (0)	01,0 (02,9)	1	00,0 (00,0)	01,0 (04,0)	1	01,0 (02,4)	00,0 (00,0)	1	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Herpes zoster	0 (0)	01,0 (02,9)	1	00,0 (00,0)	01,0 (04,0)	1	01,0 (02,4)	00,0 (00,0)	1	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Reação sarcoídica na cicatriz	0 (0)	01,0 (02,9)	1	01,0 (05,0)	00,0 (00,0)	0,444	00,0 (00,0)	01,0 (25,0)	0,089	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Metahemoglobinemia	1 (9,1)	00,0 (00,0)	0,244	01,0 (05,0)	00,0 (00,0)	0,444	00,0 (00,0)	01,0 (25,0)	0,089	01,0 (02,3)	00,0 (00,0)	1
Aumento de bilirrubinas	0 (0)	04,0 (11,8)	0,558	00,0 (00,0)	04,0 (16,0)	0,117	03,0 (07,3)	01,0 (25,0)	0,32	04,0 (09,3)	00,0 (00,0)	1

ANEXO 5

PROTOCOLO DE PÊNFIGO VULGAR E FOLIÁCEO DO HC-UFPR: FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL

PRIMEIRA CONSULTA:

DATA: ___/___/___

Nome: _____ Registro HC: _____ Peso atual: _____

Idade atual: _____ Idade de início dos sintomas: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

HDA:

data de início dos sintomas: _____ tratamentos prévios: _____

HMP:

MEDICAÇÕES DE USO CONTÍNUO:

HMF: familiares com sintomas semelhantes? SIM () NÃO ()

EXAME FÍSICO: bolha () erosão () vegetante ()

() mucosa oral () tronco () face () couro cabeludo

() axila () inguinal () mmss () mmss

() cicatrizes

CONDUTA:

Solicitado biópsia? SIM () NÃO () Local da biópsia? _____

Solicitado imunofluorescência direta? SIM () NÃO ()

Solicitado imunofluorescência indireta? SIM () NÃO ()

Tratamento instituído: _____

PRIMEIRO RETORNO:

DATA: ___/___/___ PESO: _____

RESULTADOS:

Biópsia: ___/___/___ _____

Imunofluorescência direta: ___/___/___ _____

Imunofluorescência indireta: ___/___/___ _____

PENFIGO VULGAR () PENFIGO FOLIÁCEO ()

CONDUTA: _____

RETORNO:

DATA ____/____/____ PV () PF () Peso atual: _____ tempo do diagnóstico: _____

Medicação em uso:

S:

O:

EXAMES:

ESTÁGIO DA DOENÇAS: _____

1 – ATIVIDADE: lesões ativas

2 – CONTROLE: ausência de novas lesões e lesões antigas começam a cicatrizar

3 – CONSOLIDAÇÃO: nenhuma lesão surgiu nas últimas de 2 semanas e / ou 80% das lesões em cicatrização

4 – REMISSÃO COMPLETA À TERAPEUTICA: sem lesão, dose de prednisona <10mg ou só imunossupressor >2 meses

5 – REMISSÃO COMPLETA SEM TERAPIA: sem lesões, sem medicamentos.

6 – RECAÍDA: 3 ou mais novas lesões por mês que não curam espontaneamente em 1 semana

CONDUTA:

CONTROLE: redução da prednisona em 25% quinzenal, redução mais lenta quando <20mg.

Aparecimento de < 3 lesões: voltar a dose anterior de corticóide

RECAÍDA: voltar a dose de corticoide a dois passos atrás até controle das lesões.

- Se controle: retomar a redução após duas semanas
- Se atividade: voltar a dose inicial, se não melhora associar imunossupressor se terapia isolada com CTC, ou trocar imunossupressor se já estava em uso.

RETORNO:

DATA ____/____/____ PV () PF () Peso atual: _____ tempo do diagnóstico: _____

Medicação em uso:

S:

O:

EXAMES:

ESTÁGIO DA DOENÇAS: _____

CONDUTA: _____

PROTOCOLO DE PÊNFIGO VULGAR E FOLIÁCEO DO HC-UFPR:

DIAGNÓSTICO: PÊNFIGO VULGAR OU FOLIÁCEO

EXAMES A SEREM SOLICITADOS ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO:

hemograma, creatinina, eletrólitos, transaminases, gama GT, fosfatase alcalina, proteína sérica total, albumina, glicemia em jejum, hepatite B, e C, HIV, Raio-x de tórax.

OPCIONAIS: pesquisa de deficiência de IgA sérica (IMUNOGLOBULINA), análise da atividade da tiopurina metiltransferase (AZATIOPRINA), dosagem da atividade da G6PD, bilirrubina e reticulócitos (DAPSONA), ultrassonografia abdominal, PPD, β HCG

1ª

linha

PREDNISONA 1mg/kg/ dia →
sem resposta por duas semanas →
aumentar prednisona para 1,5 mg/kg/dia → 2 mg/kg/dia

* Cálcio + vitamina D desde início tto
* Desitometria óssea anual
* Bisfosfonados: mulheres pós menopausa, homens >50 anos, CTC >3 meses
* IBP ou Bloq H2 prevenção úlcera gástrica

2ª

linha

AZATIOPRINA 50mg 1x ao dia por 2 semanas, aumento até 3mg/kg/dia
OU
MICOFENOLATO DE MOFETIL 50mg 1x/dia aumento semanal até 2 a 3g/dia

3ª

linha

DAPSONA 100mg/dia ou 1,5mg/kg/dia (lesão mucosa)
METOTREXATE 10 a 20mg/sem + ácido fólico 5 a 15 mg/dia seguinte
CICLOFOSFAMIDA 500mg EV ou 2mg/kg/dia VO
RITUXIMABE 1g duas doses intervalo 2 semanas OU 375mg/m² 1x sem/ 4 sem
IMUNOGLOBULINA 2 a 4g /mês divididos em 2 a 5 dias

Intervalo de seguimento:

ATIVIDADE: de acordo com necessidade
CONTROLE: mensal
CONSOLIDAÇÃO: bi-mensal
Sorologia: início, 3 meses e a cada 6 meses.