LUCI MARI ITO

**Evolução clínica, sorológica e terapêutica dos doentes de
pênfigo foliáceo do ambulatório de doenças bolhosas
auto-imunes do Departamento de Dermatologia do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo no período de 1991 a 2002.**

Dissertação apresentada ao Departamento de Dermatologia
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Dermatologia

Orientador: Prof^a. Dr^a. Valéria Aoki

São Paulo

2004

DEDICATÓRIA

Ao meu querido esposo **Renê Gerhard**, incansável estudioso e incentivador para a realização deste trabalho, com amor.

À minha querida filha **Luísa**, que com sua alegria e ternura mostrou a verdadeira felicidade à nossa família.

Aos meus queridos pais **Kazuo** e **Sawako**, amigos e incentivadores constantes, exemplos de dedicação e otimismo, com todo o carinho e gratidão.

Aos meus irmãos **Beto** e **Mita**, pela amizade e pelo apoio em todos os momentos de minha vida.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

À minha orientadora **Profa. Dra. Valéria Aoki**, amiga, exemplo de genialidade, dedicação e simplicidade, pela orientação, incentivo e auxílio incondicional para a realização deste trabalho.

Aos **doentes de pênfigo foliáceo**, pelo desprendimento e interminável disposição em colaborar. Que o conhecimento adquirido com este trabalho possa, de alguma forma, aliviar seu sofrimento.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Evandro A. Rivitti**, pelas valiosas sugestões e orientações.

Ao **Prof. Dr. Sebastião de A. P. Sampaio**, pelos valiosos ensinamentos.

À **Profa. Dra. Celina Maruta** e à **Profa. Dra. Cláudia Giuli Santi**, pelas importantes sugestões e pelos ensinamentos, além da constante disposição em auxiliar nas informações sobre os doentes.

Aos colegas **Profa. Dra. Zilda N. P. Oliveira**, **Prof. Dr. Cyro Festa Neto** e **Prof. Dr. Luiz Jorge Fagundes**, pela disponibilidade em fazer a valiosa revisão deste trabalho e pelas importantes sugestões.

Aos biólogos **Lígia Maria I. Fukumori** e **Alexandre Marques Périgo**, pelo auxílio nos dados sobre imunofluorescências e, acima de tudo, pela amizade e importantes ensinamentos sobre as técnicas de laboratório.

Ao **Sr. Moysés Aoki**, pelo incomensurável auxílio na organização dos dados dos doentes estudados.

Às funcionárias **Necéia F. da Silva** e **Eliete C. Silva**, pelo carinho e dedicação em todos estes anos de convívio.

Aos **funcionários do arquivo médico**, pela ajuda na obtenção dos dados sobre os doentes.

Aos demais **amigos, colegas e funcionários do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, os quais, de um modo ou de outro, colaboraram na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	página
RESUMO	xviii
SUMMARY	xx
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1. Histórico	8
3.2. Epidemiologia	8
3.3. Etiologia e patogênese	10
3.3.1. Fatores ambientais	11
3.3.2. Fatores genéticos	14
3.3.3. Auto-imunidade	16
3.3.3.a. Auto-anticorpos	16
3.3.3.b. Auto-antígeno do PFE: desmogleína 1	20
3.4. Quadro clínico	22
3.4.1. Forma localizada (frustra)	23
3.4.2. Formas generalizadas	24
3.4.3. Forma hiperpigmentada	25
3.5. Tratamento	27
3.5.1. Glicocorticóides tópicos	28
3.5.2. Glicocorticóides sistêmicos	29
3.5.3. Terapias adjuvantes	34
3.6. Evolução	40
3.7. Mortalidade	42
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	44
4.1. Seleção dos doentes	45
4.2. Histopatologia	46
4.3. Imunofluorescência direta (IFD)	47
4.4. Imunofluorescência indireta (IFI)	49
5. RESULTADOS	52
5.1. Epidemiologia	53
5.2. Evolução clínica	56
5.3. Tratamentos	62
5.4. Intercorrências durante o seguimento dos doentes de pênfigo foliáceo	70
6. DISCUSSÃO	79
7. CONCLUSÕES	92
8. ANEXOS	96
9. REFERÊNCIAS	98

LISTAS

Lista de abreviaturas

Azatiop.	azatioprina
CEF	corticosteróide fluorado tópico
Ciclofosf.	ciclofosfamida
Ciclosp.	ciclosporina
DDS	dapsona
Dsg 1	desmogleína 1
Dsg 3	desmogleína 3
<i>Et al.</i>	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FS	fogo selvagem
IFD	imunofluorescência direta
IFI	imunofluorescência indireta
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IL	interleucina
LED	lúpus eritematoso discóide
PDN	prednisona
PF	pênfigo foliáceo
PFC	pênfigo foliáceo clássico
PFE	pênfigo foliáceo endêmico
PV	pênfigo vulgar
SMP	sulfametoxipiridazina
TRC	triancinolona

Lista de símbolos

kd	quilodalton
mg	miligramo
kg	quilogramo

Lista de tabelas

	página
Tabela 1 Procedência dos doentes estudados	55
Tabela 2 Terapêuticas utilizadas e formas clínicas	61
Tabela 3 Resposta ao tratamento dos dez doentes que receberam imunossupressores	66
Tabela 4 Situação, em dezembro de 2002, dos 104 doentes avaliados ..	68
Tabela 5 Gestantes com pênfigo foliáceo durante o seguimento e evolução da gestação	70
Tabela 6 Doenças pré-existentes nos doentes de pênfigo foliáceo	71
Tabela 7 Complicações nos doentes de pênfigo foliáceo após a instituição da terapêutica	72
Tabela 8 Tempo de seguimento após suspensão da medicação e o título de auto-anticorpos dos doentes de pênfigo foliáceo	74
Tabela 9 Título de auto-anticorpos inicial e após melhora clínica dos doentes de pênfigo foliáceo	76
Tabela 10 Tempo de internação dos doentes de pênfigo foliáceo (doentes internados: n=56)	77
Tabela 11 Número de internações dos doentes de pênfigo foliáceo	78
Tabela 12 Doentes de pênfigo foliáceo que evoluíram para óbito	78

Lista de figuras

		página
Figura 1	Expressão epidérmica e estrutura esquemática da desmogleína 1	21
Figura 2	Estrutura química da molécula de hidrocortisona	30
Figura 3	Histopatologia do pênfigo foliáceo: clivagem intra-epidérmica alta com células acantolíticas	47
Figura 4	Imunofluorescência direta do pênfigo foliáceo: fluorescência intercelular na epiderme	49
Figura 5	Fluxo dos doentes de pênfigo foliáceo do ambulatório de doenças bolhosas auto-imunes do Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP 1991-2002	56
Figura 6	Pênfigo Foliáceo Localizado: Placas eritematosas recobertas por crostas nas regiões malares	58
Figura 7	Pênfigo Foliáceo forma Esfoliativa-Bolhosa: Lesões bolhosas, áreas exulceradas e lesões recobertas por crostas no dorso	58
Figura 8	Pênfigo Foliáceo forma Esfoliativa-Bolhosa “Tinha Imbricata” símile Lesões eritêmato-vesiculosas em padrão circinado em todo o tegumento	59
Figura 9	Pênfigo Foliáceo forma Eritrodérmica: Eritema e erosões superficiais confluentes em todo o tegumento	59
Figura 10	Doente com PF, forma localizada, antes e após o tratamento com cloroquina associada a corticosteróide	61
Figura 11	Tratamento utilizado pelos 104 doentes de pênfigo foliáceo avaliados	67
Figura 12	Situação dos doentes de pênfigo foliáceo em acompanhamento no ambulatório de doenças bolhosas auto-imunes do Departamento de Dermatologia do HC da FMUSP, em dezembro de 2002	69

Lista de gráficos

	página
Gráfico 1 Distribuição dos doentes de PF de acordo com o sexo	53
Gráfico 2 Distribuição dos doentes de PF de acordo com a cor	54
Gráfico 3 Imunofluorescência antes e após melhora clínica dos doentes de pênfigo foliáceo	74

RESUMO

Ito LM. *Evolução clínica, sorológica e terapêutica dos doentes de pênfigo foliáceo do ambulatório de doenças bolhosas auto-imunes do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1991 a 2002*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 114p.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a evolução clínica, sorológica e terapêutica dos doentes de pênfigo foliáceo, acompanhados no ambulatório de doenças bolhosas auto-Imunes do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1991 a 2002. Foram avaliados todos os 104 doentes com diagnóstico de pênfigo foliáceo acompanhados dentro do período citado. Os dados foram obtidos através das análises dos prontuários dos doentes. Do ponto de vista clínico, os doentes foram divididos de acordo com a forma clínica da doença: 15 doentes apresentaram a forma localizada da doença e 89, a forma generalizada de pênfigo foliáceo, sendo 12 eritrodérmicos. Com relação à terapêutica, a droga de escolha para tratamento do pênfigo foliáceo foi a prednisona oral usada como primeira opção em 99 doentes. A triancinolona foi opção terapêutica para 39 casos prednisona resistentes, sendo usada, ainda, em cinco casos como primeira opção. Os imunossupressores, em especial a ciclofosfamida, foram utilizados, com relativo sucesso, em casos de difícil controle. Houve queda dos títulos de auto-anticorpos circulantes da classe IgG após a instituição da terapêutica específica. As complicações mais freqüentes foram: parasitoses intestinais, infecções bacterianas e virais, diabetes e hipertensão. O índice de mortalidade foi de 5,7%, e esteve associado à septicemia e/ou à broncopneumonia. Cinco entre os seis doentes que evoluíram para óbito encontravam-se nos dois primeiros anos da doença. Seis mulheres engravidaram durante o seguimento e, dentre as oito gestações acompanhadas, três foram espontaneamente interrompidas e cinco culminaram com o nascimento de cinco crianças saudáveis.

Descritores: 1. HOSPITAIS DE ENSINO 2. SÃO PAULO (SP) 3. ESTUDOS RETROSPECTIVOS 4. PÊNFIGO/terapia 5. PREDNISONA/uso terapêutico 6. TRIANCINOLONA/uso terapêutico 7. IMUNOSSUPRESSORES/uso terapêutico 8. RESULTADO DE TRATAMENTO 9. PÊNFIGO/imunologia.

SUMMARY

Ito LM. *Clinical, serological and therapeutic evolution of 104 pemphigus foliaceus patients followed-up at the Department of Dermatology, University of São Paulo Medical School from 1991 to 2002*. [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 114p.

The present study evaluated the clinical, serological and therapeutic profile of 104 patients with pemphigus foliaceus followed at Hospital das Clínicas, Department of Dermatology, University of São Paulo from 1991 to 2002. Data were obtained by retrospective analysis of patients' records. From the clinical point of view, 15 out of 104 pemphigus foliaceus patients presented the localized form, and 89 the generalized form; erythroderma was seen in 12 patients with the generalized form. The drug of choice for the treatment of pemphigus foliaceus was systemic prednisone, which was administered in 99 patients. Triamcinolone was utilized in 39 cases as an option for prednisone-resistant cases, and was utilized as a first option only in 5 patients. Immunosuppressants, in special cyclophosphamide, were used as adjuvant therapy in refractory cases, and showed to be a good option. As for the patients' serological profile, circulating IgG autoantibodies titers decreased after the introduction of specific therapy. Most frequent complications included: intestinal parasitosis, bacterial and viral infections, diabetes and hypertension. Mortality rate was 5.7%, occurred during the first two years of the disease, and was associated to sepsis or pneumonia. Six patients were pregnant during the follow-up: 5 out of 8 pregnancies were well-succeeded, resulting in five healthy newborns, and three were spontaneously interrupted.

Keywords: 1. MEDICAL SCHOOL HOSPITAL 2. SÃO PAULO (SP) 3. RETROSPECTIVE STUDIES 4. PEMPFIGUS/therapy 5. PREDNISONE/therapeutical use 6. TRIAMCINOLONE/therapeutical use 7. IMUNOSSUPRESSANTS/therapeutical use 8. TREATMENT RESULTS 9. PEMPFIGUS/immunology.

1 INTRODUÇÃO

Os pênfigos são um grupo de dermatose rara, crônica, bolhosa, de caráter auto-imune, que apresenta incidência anual mundial de aproximadamente 0,1 a 0,42 casos por 100.000 pessoas. O pico de incidência ocorre em indivíduos entre a quarta e sexta décadas de vida (Tóth *et al.*, 2001).

A classificação atual dos pênfigos compreende os tipos abaixo indicados (Sampaio *et al.*, 1994; Aoki *et al.*, 1999; Hans-Filho *et al.*, 1999).

1. Pênfigo foliáceo, que se divide em pênfigo eritematoso (frustro), clássico (de Cazenave) e o endêmico (fogo selvagem).
2. Pênfigo vulgar e sua variante localizada, o pênfigo vegetante.
3. Pênfigo herpetiforme, uma expressão clínica do pênfigo vulgar ou do pênfigo foliáceo (Santi *et al.*, 1996).
4. Pênfigo induzido por medicamentos.
5. Pênfigo paraneoplásico.
6. Pênfigo por IgA .

No Brasil, o fogo selvagem (FS) ou pênfigo foliáceo endêmico (PFE) é uma dermatose bolhosa auto-imune, caracterizada pela presença de vesículas ou bolhas subcórneas em que auto-anticorpos se dirigem contra a epiderme (Sampaio *et al.*, 1994; Diaz *et al.*, 1989a). O FS é clínica e laboratorialmente similar ao pênfigo foliáceo clássico (PFC), descrito por Cazenave (Crosby Diaz, 1993), de distribuição universal. A diferença entre as duas doenças está na epidemiologia, incluindo a distribuição geográfica, a idade de acometimento e a presença de casos familiares (Diaz *et*

al., 1989a; Hans-Filho *et al.*, 1998; Stanley *et al.*, 1986). O FS ocorre em áreas endêmicas, enquanto o PFC aparece esporadicamente (Stanley *et al.*, 1986). O PFE afeta crianças e adultos jovens e o pico de incidência manifesta-se na segunda e terceira décadas de vida (Diaz *et al.*, 1989a).

Devido ao fato do Brasil ser área endêmica de FS e à intensa migração existente no país, é extremamente difícil caracterizar os doentes em grupos distintos entre PFC e FS. Embora tenhamos que considerar que a maioria dos doentes acometidos seja jovem, há indivíduos que desenvolvem a doença em idades tardias e aqueles que nunca deixaram os centros urbanos.

Atualmente, o FS é endêmico em alguns estados brasileiros como Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, São Paulo e Paraná, onde mais de 15000 casos já foram registrados, conforme casuística de 1982 (Diaz *et al.*, 1989b). Em algumas populações, como a tribo Terena de Limão Verde, Mato Grosso do Sul, cuja população é de 1200 indivíduos, a prevalência é de 3,4% e a incidência é de um a quatro casos novos por ano (Aoki *et al.*, 2004).

A etiopatogenia do FS é multifatorial: fatores genéticos, ambientais e imunológicos estão envolvidos.

A principal característica de todas as formas de pênfigos é a presença, ao exame histopatológico, de perda da adesão intercelular na epiderme, resultando na formação de vesícula intra-epidérmica e acantólise. Sabe-se que a acantólise é resultado da ligação de auto-anticorpos do tipo

IgG contra antígenos presentes na superfície dos queratinócitos (Diaz *et al.* 1989a); o antígeno no PV é a desmogleína 3 (Dsg3) e no PF é a desmogleína 1 (Dsg1), glicoproteínas cujos pesos moleculares são 130KD e 160KD, respectivamente (Amagai *et al.*, 1995). Esses anticorpos são predominantemente da subclasse IgG4 e patogênicos, como demonstram estudos de transferência passiva para camundongos neonatos (Roscoe *et al.*, 1985). O mecanismo patogênico da formação de vesículas cutâneas, causadas por auto-anticorpos, não é totalmente compreendido. Muitos mecanismos têm sido propostos, incluindo ativação por transdução de sinal transmembrânico auto-anticorpo induzido e bloqueio direto do sítio de adesão da Dsg1 por ligação de anticorpos (Li *et al.*, 2003).

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram os apresentados abaixo.

1. Analisar as evoluções clínica, sorológica e terapêutica dos doentes de pênfigo foliáceo do Ambulatório de Doenças Bolhosas Auto-imunes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1991 a 2002.
2. Comparar os dados obtidos com os da literatura existente.
3. Sugerir um protocolo de seguimento dos doentes de pênfigo foliáceo do ambulatório supracitado, associado aos recursos laboratoriais recentes (Técnica de ELISA, com antígenos recombinantes).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

O fogo selvagem foi primeiramente descrito no Brasil, no estado de São Paulo, por Paes-Leme em 1903. Este autor descreveu a típica apresentação clínica do fogo selvagem sob o nome de “tokelau”, pois, devido à natureza circinada das lesões, ele as confundiu com quadros de *tinea imbricata*. Os casos foram descritos na região da Mojiana (São Paulo), área de desmatamento de florestas virgens para a plantação de café. Na mesma época, a doença foi descrita na Bahia pelo professor Cerqueira, em regiões de plantação de coco; porém, esses casos não foram publicados. Em 1912, Aleixo reportou novos focos da doença em Belo Horizonte, Minas Gerais. Simultaneamente, Gualberto descreveu muitos casos em adultos e crianças, em Franca, no estado de São Paulo (Sampaio *et al.*, 1994; Crosby; Diaz, 1993; Hans-Filho *et al.*, 1999; Diaz *et al.*, 1989).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A doença ocorre em regiões de expansão da área rural e, historicamente, ocupações relacionadas com o desenvolvimento têm sido associadas com suscetibilidade à doença (Sampaio *et al.*, 1994; Diaz *et al.*, 1989a). No início do século 20, quando o estado de São Paulo estava em

franco desenvolvimento, muitos casos foram descritos na região e até se construiu um hospital para o tratamento específico dessa doença na cidade de São Paulo, na década de 30 (Diaz *et al.*, 1989a; Hans-Filho *et al.*, 1999). Desde a década de 40, a frequência de casos nos estados de São Paulo e Minas Gerais tem diminuído drasticamente, embora, até os dias de hoje, mantenha níveis endêmicos (Diaz *et al.*, 1989b), enquanto os estados do norte e centro-oeste do país, incluindo Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Maranhão, Pará e Amazonas (Fernandes; Alecrim, 1975) têm exibido crescimento gradual do número de casos (Hans-Filho *et al.*, 1999). Hospitais para tratamento de doentes com FS foram construídos em Goiânia, Goiás, e Campo Grande, Mato Grosso do Sul (Diaz *et al.*, 1989b).

A diminuição da frequência do FS no estado de São Paulo parece estar relacionada com avanços da tecnologia (urbanização), mudanças na ecologia e mudanças nos hábitos pessoais dos indivíduos (Diaz *et al.*, 1989b).

Atualmente, o FS é endêmico em certos estados brasileiros, como Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, São Paulo e Paraná (Sampaio *et al.*, 1994). Há relatos de focos endêmicos de PF em alguns países, como Colômbia, El Salvador, Paraguai, Peru, Argentina, Bolívia (Diaz *et al.*, 1989 a; Crosby; Diaz, 1993) e Tunísia (Morini *et al.*, 1993).

O fogo selvagem ocorre em estados brasileiros localizados entre as longitudes 45° e 60° oeste e entre as latitudes 5° e 25° sul. É encontrado em regiões com altitude entre 500 e 800 metros, é extremamente raro em

regiões com altitude abaixo de 400 metros e acima de 1000 metros (Friedman *et al.*, 1995). A maioria dos doentes é proveniente de regiões endêmicas próximas aos rios Tocantins, Paraná e seus afluentes.

O clima nas regiões endêmicas de fogo selvagem é subtropical (Diaz *et al.*, 1989b). O número de casos novos de FS é maior no final do período de chuvas e diminui no período de seca. A residência dos doentes está, invariavelmente, localizada entre 10 e 15 quilômetros de um rio ou córrego, sugerindo um inseto como vetor (Hans-Filho *et al.*, 1999).

Os indivíduos afetados são, geralmente, trabalhadores rurais, trabalhadores de construções civis e pessoas que trabalham ao ar livre. São acometidos, de modo geral, crianças ou adultos jovens, e o pico de incidência está entre a segunda e terceira décadas de vida. É possível que a distribuição etária resulte, parcialmente, da exposição ao meio ambiente, uma vez que esse grupo etário é o mais empregado em atividades que expõem aos riscos para a doença (Sampaio *et al.*, 1994; Diaz *et al.*, 1989b). Não há predisposição de sexo ou grupo étnico (Sampaio *et al.*, 1994; Diaz *et al.*, 1989b; Talhari *et al.*, 1975; Minelli, 1985).

3.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A principal característica de todas as formas de pênfigos é a presença, ao exame histológico, de perda de adesão intercelular, resultando

na formação de vesícula intra-epidérmica (acantólise). Sabe-se que a acantólise é resultado da ligação de auto-anticorpos IgG contra o antígeno presente na superfície dos queratinócitos (Diaz *et al.*, 1989a). Os mecanismos moleculares da acantólise no FS ainda não estão claros (Diaz *et al.*, 1989a), mas se acredita que a Dsg1 epidérmica e o(s) antígeno(s) ambiental(is) dividam certos epítomos semelhantes que poderiam estar envolvidos na patogênese do FS (Hans-Filho *et al.*, 1999). Muitos estudos sugerem fortemente a relação da doença com a presença de uma espécie de simulídeo. Há ainda estudos mostrando a presença do FS em indivíduos geneticamente predispostos (Hans-Filho *et al.*, 1999). Portanto, considera-se o PFE uma enfermidade de etiologia multifatorial.

3.3.1 Fatores ambientais

Apesar da alta frequência de acometimento familiar, a doença não é contagiosa, pois trabalhadores de hospitais e pessoas em contato íntimo com doentes raramente são afetados pela doença (Hans-Filho *et al.*, 1999; Diaz *et al.*, 1989b).

Evidências epidemiológicas indicam que pode haver um fator ambiental precipitante (Sampaio *et al.*, 1994; Diaz *et al.*, 1989a; Azulay, 1982).

Muitos estudos apontam o simulídeo como principal candidato a fator precipitante do FS. A possibilidade do FS ser desencadeado por vírus ou bactéria tem sido estudada, porém com resultados negativos. Há outras hipóteses sobre a etiologia do FS, como fatores nutricionais e ingestão de substâncias tóxicas presentes na água consumida por indivíduos predispostos geneticamente; contudo, não há dados experimentais que confirmem tais hipóteses (Hans-Filho *et al.*, 1999).

Lombardi *et al.* (1992) verificam que indivíduos expostos à picada do simulídeo possuem 4,7 vezes mais chance de desenvolver FS. Esses achados foram estatisticamente significativos. Entretanto, não se sabe se a saliva do mosquito contém substâncias antigênicas que desencadeiam reação cruzada com antígenos da epiderme, ou se algum agente infeccioso pode desencadear o FS. Este estudo reforça a hipótese de que a exposição crônica a antígenos do referido mosquito pode estimular a formação de anticorpos anti-Dsg1, isotipo IgG4, em indivíduos predispostos.

É interessante salientar que o *Simulium nigrimanum* (Macquart), sinônimo de *Simulium pruinosum* (Lutz) é visto no interior do Brasil, em áreas endêmicas de fogo selvagem. Uma espécie diferente, o *Simulium pertinax*, é vista ao longo da costa brasileira, onde a frequência de fogo selvagem é extremamente rara, sugerindo que, se esse inseto for o vetor, deve haver especificidade por espécie (Diaz *et al.*, 1989b).

Eaton *et al.* (1998), em estudo realizado na Reserva indígena Terena, Limão Verde (MS), área de alta prevalência de fogo selvagem, verificam ali

presença marcante do *Simulium nigritum*. Trata-se de uma espécie que estava ausente ou em número muito baixo nos vales e vilarejos vizinhos, onde o número de doentes de FS é muito menor. Com base nesses resultados, a presença de larga população de *S. nigritum* é um aspecto ambiental interessante de Limão Verde e poderia ser incluída nas investigações epidemiológicas e experimentais da etiologia do fogo selvagem.

Aoki *et al.* (2004), em estudo soro-epidemiológico com população da Reserva Terena, Limão Verde (MS), constatam que as residências de doentes com FS, em relação com as da população controle, são rústicas, com paredes de pau-a-pique e piso de chão batido; há ainda, alta frequência de insetos hematófagos (percevejos e barbeiros) nesses lares. Tais achados também sugerem que o antígeno ambiental desencadeador da resposta auto-imune no FS pode estar associado à exposição a insetos hematófagos.

Tur *et al.* (1997) sugerem que a combinação de fatores incluindo taninos e outros agentes presentes nas águas dos rios teriam um papel crucial na produção de efeitos deletérios no FS.

Roscoe *et al.* (1986) verificam alto nível de alfa-1-timosina em doentes com FS, em relação aos doentes com outros tipos de pênfigos. A alfa-1-timosina estimula o aumento das células T helper e está ligada à resistência contra bactérias, fungos e vírus; assim, o aumento dos níveis de tal peptídeo no soro desses indivíduos pode sugerir envolvimento de um agente infeccioso na etiologia do FS.

Infelizmente, não se sabe ao certo quanto tempo de exposição ao meio ambiente é necessário para o desenvolvimento da doença. Sabe-se que indivíduos provenientes de áreas não endêmicas e que se mudam para áreas rurais (endêmicas) podem desenvolver FS em um período de seis a 12 meses, após sua chegada (Diaz *et al.*, 1989b).

Verifica-se que, após o tratamento, o FS tende a permanecer em remissão, caso o doente se mude para a cidade. Entretanto, a reativação da enfermidade poderá ocorrer se o doente voltar a viver em áreas endêmicas, apesar de manter tratamento contínuo. Caso ele retorne à cidade para tratamento, a doença é facilmente controlada. Isso pode indicar que a exposição repetida ao meio ambiente predispõe à doença (Diaz *et al.*, 1989b).

3.3.2 Fatores genéticos

O fogo selvagem apresenta grande número de peculiaridades epidemiológicas, incluindo casos geograficamente agrupados e alto número de doentes entre membros da mesma família, geneticamente relacionados (Hans-Filho *et al.*, 1999).

Auad *et al.* (1972) verificam em estudo com 2868 pacientes com FS, que 485 casos ocorreram em indivíduos com mais de um membro da família acometido. Entre tais casos, 93% ocorreram em indivíduos geneticamente

relacionados (por exemplo, pai e filho) e apenas 7% em indivíduos não relacionados geneticamente (por exemplo, marido e esposa). Essa informação parece indicar que a predisposição genética pode ser um fator importante no desenvolvimento do FS.

Minelli (1985) verifica 632 casos estudados entre 1940 a 1980, no estado do Paraná, e encontra 24 doentes consangüíneos em 11 famílias, nas mais variadas formas de parentesco, que residiam na mesma moradia. Não se assinalou nenhum caso em familiares não consangüíneos.

Hans-Filho *et al.* (1986), em estudo realizado com índios Terena, na Região de Limão Verde, verificam 26 doentes entre 998 indivíduos, distribuídos em 204 famílias. Entre os doentes, encontraram oito pares de indivíduos da mesma família, geneticamente relacionados (61% dos casos); os outros casos pertenciam a famílias com quatro ou mais membros acometidos.

Moraes *et al.* (1997) verificam que a seqüência de aminoácidos dos resíduos 67 a 74 da terceira região hipervariável do gene HLADRB1 (LLEQRRAA) está presente nos alelos DRB1*01, 0404 e 1406, envolvidos na suscetibilidade ao fogo selvagem em diferentes grupos étnicos. Essa seqüência é preditiva e altamente significativa para a predisposição à doença (RR 6,4). Tais dados sugerem, fortemente, que a suscetibilidade ao fogo selvagem não está relacionada com um alelo HLA particular, mas com um epítipo presente em todos os alelos descritos anteriormente no FS, desconsiderando o histórico étnico.

3.3.3 Auto-imunidade

3.3.3.a Auto anticorpos

Beutner *et al.*, em 1968, demonstram, pela primeira vez, anticorpos circulantes contra antígenos de superfície de queratinócitos no soro de doentes com FS.

Proença (1977) e Rivitti (1973) concluem que anticorpos antiepiteliais estão localizados nos espaços intercelulares da epiderme, onde bolhas com células acantolíticas se desenvolvem. Os auto-anticorpos são específicos e estão presentes em quase todos os doentes com FS na fase ativa; os poucos casos negativos correspondem aos doentes em fase de remissão da doença. É possível estabelecer correlação entre os títulos de anticorpos e a extensão do envolvimento cutâneo na maioria dos doentes.

Os anticorpos circulantes dos indivíduos com PF e FS reconhecem o mesmo antígeno epidérmico, a desmogleína 1 (Dsg1) (Stanley *et al.*, 1986).

Rock *et al.* (1989) demonstram que a IgG4, isoladamente, é suficiente para reproduzir FS em camundongos BALB/c.

Roscoe *et al.* (1985) mostram que, injetando IgG de doentes com FS em camundongos BALB/c, é possível reproduzir neles lesões de FS. As alterações cutâneas obtidas são mais extensas e aparecem mais precocemente quanto maior for a titulação de anticorpos injetados.

Squiquera *et al.* (1998) observam que os auto-anticorpos do PF contra antígenos epidérmicos são específicos da doença e estão relacionados com a extensão da mesma, isto é, formas localizadas apresentam baixos títulos de anticorpos, enquanto formas generalizadas apresentam altos títulos dos mesmos. Verificam, ainda, que os anticorpos contra antígenos nucleares presentes no lúpus eritematoso (Ro/ SSA, La/SSB, nRNP e Sm) estão ausentes nos doentes com PF.

Rivitti (1972, 1975), Friedman *et al.* (1989) constatarem que a atividade clínica e o nível de anticorpos séricos no FS apresentam associação do tipo grupal, isto é, a média dos títulos é maior para a forma generalizada do que para a forma localizada da doença.

Warren *et al.*, (2000) verificam que indivíduos sem lesões cutâneas de FS podem apresentar anticorpos anti-Dsg1, sugerindo que pode haver uma fase subclínica de um a quatro anos precedendo o aparecimento das alterações cutâneas.

Estudos subsequentes (Warren *et al.*, 2003) evidenciam que a progressão da fase pré-clínica para a fase de doença e a transição da fase de remissão da doença para a fase de atividade estão intimamente relacionadas com a mudança de subclasse de IgG1 para IgG4. Os resultados sugerem também que auto-anticorpos anti-Dsg1 da subclasse IgG1, quando presentes isoladamente, são incapazes de desencadear a doença. Os alelos HLA de suscetibilidade podem ser necessários para

resposta patogênica às custas de IgG4, levando ao desenvolvimento da doença.

Os auto-anticorpos IgG1 são indetectáveis nos soros dos doentes na fase crônica do FS ou quando os indivíduos estão efetivamente tratados. Os auto-anticorpos IgG4, entretanto, constituem a subclasse predominante nos soros desses doentes (Aoki *et al.*, 2004).

Li *et al.* (2003) verificam que anticorpos anti-Dsg1 de indivíduos normais e de doentes com FS durante a fase pré-clínica reconhecem o domínio EC5 da molécula, enquanto a transição da fase pré-clínica para o estágio de doença ativa é marcada pelo aparecimento de anticorpos específicos para os domínios EC1 e EC2 da Dsg1. O soro dos indivíduos com FS em remissão reconhece apenas o domínio EC5, ao passo que a reativação da doença é marcada pelo reaparecimento de auto-anticorpos anti-EC1/EC2 (Aoki *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2003). A transferência passiva de auto-anticorpos anti EC1/EC2 é patogênica para camundongos neonatos, enquanto a fração IgG contendo auto-anticorpos anti-EC5 é incapaz de induzir formação de vesículas nesses animais (Li *et al.*, 2003).

Com relação à imunidade celular, Lin *et al.* (2000) verificam que doentes com FS apresentam linfócitos T que respondem especificamente ao ectodomínio da Dsg1, e tal resposta antígeno-específica requer a expressão de HLA-DR. Essas células T exibem fenótipo de células de memória CD4 positivas e produzem citocinas de padrão TH2. As citocinas do tipo TH2,

como a IL-4, poderiam ser relevantes na modulação da resposta das subclasses de IgG nos referidos doentes.

Esses achados sugerem fortemente que o ectodomínio dessas moléculas é o alvo tanto para os auto-anticorpos patogênicos quanto para as células T regulatórias. Os epítomos da Dsg1, reconhecidos pelos auto-anticorpos do FS e pelas células T auto-imunes, são objetivos de intensa investigação em diferentes laboratórios do mundo todo (Aoki *et al.*, 2004).

Li *et al.* (2003) sugerem um interessante modelo bifásico para explicar os mecanismos imunopatogênicos do FS. Na primeira fase, um antígeno ambiental apresentando homologia com o domínio EC5 da Dsg1 desencadearia resposta humoral não patogênica contra o domínio EC5 da Dsg1. Nesse estágio, os indivíduos permaneceriam sem lesões cutâneas. Na segunda fase, em certos indivíduos geneticamente suscetíveis, ocorreria o fenômeno de *epitope spreading*, ou seja, haveria um reconhecimento de um outro epítipo intramolecular da Dsg1, o que levaria à produção de anticorpos patogênicos anti-Dsg1 contra os domínios EC1 e EC2. Acredita-se que a subclasse de auto-anticorpos IgG anti-Dsg1, gerada nas duas fases, influencie a liberação de citocinas em cada estágio da resposta imune naqueles doentes.

3.3.3.b O auto-antígeno no PFE: Desmogleína 1

Os antígenos epidérmicos, aos quais se ligam auto-anticorpos nos pênfigos vulgar e foliáceo, têm sido exaustivamente estudados. Por técnica de imunoprecipitação, demonstra-se que soros de doentes com PF e PV reconhecem duas glicoproteínas desmossomais, desmogleína 1 e desmogleína 3, respectivamente (Buxton *et al.*, 1993).

A Dsg1 é uma glicoproteína desmossomal do core, de 160 KD, que pertence à família das caderinas (Li *et al.*, 2003). As caderinas são glicoproteínas transmembrânicas que medeiam a adesão intercelular através de mecanismo cálcio-dependente por intermédio de interações homotípicas (caderina-caderina) de seus domínios extracelulares (Ding *et al.*, 1997). Como outros membros dessa família, seu ectodomínio é composto por cinco domínios (EC1 a EC5): os quatro primeiros (EC1-EC4) são repetições homólogas da caderina que contém seis sítios de ligação de cálcio; EC5 é uma curta região proximal à membrana, sem homologia significativa em relação às outras repetições da caderina (Li *et al.*, 2003). Os epítomos reconhecidos pelo soro de doentes com FS são cálcio-dependentes e necessitam apresentar-se ao anticorpo através da sua estrutura terciária. Os anticorpos patogênicos anti-Dsg1 reconhecem o domínio extracelular da Dsg1 e a maioria dos soros de pacientes de PF testados reconhecem a região terminal NH2 da molécula (Amagai *et al.*, 1995). **(Figura 1)**

Figura 1 - Expressão epidérmica e estrutura esquemática da desmogleína 1

A maior parte do antígeno do FS permanece ligada a frações insolúveis do envelope epidérmico. Calvanico *et al.*(1991) demonstram que o antígeno epidérmico (Dsg1) pode ser liberado do seu envelope tripsina-resistente por sonicação. Por imunoprecipitação, detectam-se três fragmentos protéicos cujos pesos moleculares são: 80, 62 e 45 Kd. Os soros de todos os doentes com PF e FS, em atividade, precipitam esse antígeno.

3.4 QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica do doente com FS é similar à forma clássica de pênfigo foliáceo descrita por Cazenave (Diaz *et al.*, 1989a).

A lesão primária é uma vesícula superficial que pode ser semelhante à lesão de impetigo e que se rompe facilmente, deixando áreas superficialmente desnudas. Em geral, o quadro se inicia na porção cefálica e cervical e então progride acralmente. Observam-se vesículas ou erosões mucosas. Em um grande número de doentes, as lesões de FS são alteradas ora por infecção secundária, ora por tratamento incompleto com corticosteróides sistêmicos. Em todas as formas clínicas na fase ativa, verifica-se o sinal de Nikolskiy , que consiste no descolamento epidérmico de pele perilesional após fricção (Diaz *et al.*, 1989a; Hans-Filho *et al.*, 1998).

A doença evolui lentamente, na maioria dos casos com lesões cutâneas surgindo no período de muitas semanas ou meses. Raramente o

FS é agudo e fulminante, com bolhas extensas eclodindo em um período de uma a três semanas (Diaz *et al.*, 1989a; Hans-Filho *et al.*, 1998).

Apresentam-se abaixo, as manifestações clínicas do FS observadas com maior frequência (Sampaio *et al.*, 1994; Diaz *et al.*, 1989a; Hans-Filho *et al.*, 1998).

3.4.1 Forma Localizada (frustra)

As lesões podem ser pequenas vesículas que se rompem facilmente deixando erosões e crostas. Em outros casos, as lesões podem ser pápulas ou placas eritematosas violáceas ou hiperpigmentadas, distribuídas nas áreas seborréicas da face ou do tronco. Muitas dessas lesões podem ser placas queratóticas redondas ou ovais, com a superfície descamativa amarelo-acastanhada. Em muitos doentes, as lesões localizadas de FS podem ser semelhantes àsquelas de lúpus eritematoso discóide (LED); entretanto, nas lesões de FS, não são verificadas proeminência folicular, alterações atróficas da epiderme e hipopigmentação, normalmente observadas nas lesões de LED. As lesões podem permanecer sem alterações durante meses ou anos e, em alguns doentes, podem apresentar resolução espontânea. Em muitos enfermos, porém, as lesões crescem centrifugamente, envolvendo tronco e extremidades, sendo esses casos classificados como FS generalizado.

3.4.2 Formas Generalizadas

As formas generalizadas podem ser divididas em três apresentações clínicas distintas.

Forma esfoliativo-bolhosa: forma aguda e agressiva da doença, na qual há predomínio de lesões bolhosas extensas e onde lesões hiperqueratósicas e dermatite esfoliativa são componentes menores da doença. Muitos doentes apresentam febre, artralgia e mal-estar geral associados ao início da erupção vesicular; bacteremia e sépsis não são vistos. Indivíduos com essa forma clínica de FS podem desenvolver erupção variceliforme de Kaposi, se expostos ao vírus do herpes simples. Ocasionalmente, tais lesões se unem em padrão circinado ou anular e produzem esfoliação após a ruptura, semelhante à tinea imbricata.

Formas eritrodérmicas: erosões superficiais, confluentes com crostas e exsudato seroso são fatores proeminentes. Podem ocorrer infecções sobrepostas como dermatofitoses, escabiose e verrugas, como na forma esfoliativo-bolhosa. Outras causas de dermatites esfoliativas devem ser descartadas antes de se fazer o diagnóstico de FS.

Forma queratósica e nodular: formas nas quais lesões nodulares e queratósicas, similares às verificadas nas formas crônicas localizadas, são generalizadas.

3.4.3 Forma Hiperpigmentada

Nota-se que indivíduos em remissão podem apresentar hiperpigmentação, a qual pode ser restrita a áreas previamente acometidas por lesões ou pode ser difusa e acometer áreas previamente sem lesões. Dermatologistas brasileiros, que trabalharam com doentes com FS na era pré-esteróides, acreditavam que a hiperpigmentação era um indicador precoce de remissão ou de cura do FS (aurora da cura).

Há ainda uma forma rara de pênfigo, o pênfigo herpetiforme, que pode ser uma expressão clínica do PF, FS ou do PV (Santi *et al.*, 1996). A doença, inicialmente descrita por Jablonska *et al.*, em 1975, produz uma erupção bolhosa atípica, a qual, em muitos casos, se assemelha à dermatite herpetiforme. Em muitos doentes, as lesões cutâneas mostram achados histopatológicos de dermatite herpetiforme, enquanto, em outros, as lesões são atípicas e consistem em pústulas subcórneas, espongiose eosinofílica e acantólise mínima ou ausente. A maioria dos doentes apresenta anticorpos antiepiteliais, intercelulares e ausência de achados imunopatológicos de dermatite herpetiforme (Santi *et al.*, 1996).

Santi *et al.* (1996) descrevem sete casos de pênfigo herpetiforme cujos soros, na totalidade, reagiram com o ectodomínio da Dsg1. Os soros dos sete doentes foram testados por *imunoblotting* e imunoprecipitação, sendo cinco casos de PF, um de FS, e dois de PV. Todos os soros

imunoprecipitaram os fragmentos de 80 e 45 KD da Dsg1 de extrato epidérmico bovino. Como descrito por Calvanico *et al.* (1991), os fragmentos da Dsg1 são reconhecidos por 100% dos soros de indivíduos com PF e por 50% dos soros de indivíduos com PV.

Para análises estatísticas e epidemiológicas, é importante classificar o FS de acordo com sua evolução clínica em agudo, crônico, inativo ou curado. A classificação seguinte foi proposta por Diaz *et al.*, em 1989a:

FS agudo: indivíduos com a doença por menos de seis semanas.

FS crônico: indivíduos com a doença por mais de seis semanas.

Reativação: indivíduos com doença crônica e apresentando apenas remissão parcial da doença após a terapia e que, em seguida, apresentam reativação da doença.

Curado: o doente é considerado curado se não apresentar lesões ativas e se não houver achados sorológicos positivos por um período superior a 12 meses.

Rocha-Alvarez *et al.*, em 1992, avaliaram 19 pares compostos por mães que tinham diagnóstico de FS confirmado por critérios clínico, histopatológico e imunológico e apresentavam altos títulos de auto-anticorpos e seus recém-nascidos. Realizaram-se biópsias em 17 neonatos com a pele clinicamente sem lesões e foram encontradas 12 IFD negativas tanto para IgG monoclonal como para subclasses; cinco biópsias apresentaram fraca fluorescência intercelular epidérmica. Em 19 soros de

cordões testados, dez apresentaram IFI negativa e em nove, os títulos de auto-anticorpos foram menores do que 1:40.

Em contraste com o pêfigo vulgar, o pêfigo foliáceo neonatal não tem sido observado com frequência em recém-nascidos de mães com FS em atividade (Kalayciyan *et al.*, 2002; Proença *et al.*, 1979; Rocha-Alvarez, 1992). Avalos-Diaz *et al.*, (2000) descrevem passagem transplacentária de auto-anticorpos de PF de mãe com doença em atividade para seu filho. O recém-nascido apresentou lesões cutâneas clinicamente diagnosticadas com PF; a imunoprecipitação realizada no soro do cordão umbilical apresentou reconhecimento do fragmento imunorreativo de 45KD da Dsg1 e, ainda, a transferência de IgG do soro do cordão umbilical para camundongos neonatos foi capaz de reproduzir clínica, histológica e imunologicamente as lesões de PF nesses animais. Dois anos mais tarde, quando se apresentava em remissão parcial do PF, a mesma doente deu à luz uma criança sem lesões cutâneas.

3.5 TRATAMENTO

A evolução e o prognóstico do indivíduo com pêfigo foliáceo endêmico mudaram consideravelmente após a introdução da corticoterapia. Até o advento dos corticosteróides, não existia um tratamento adequado para os pêfigos. É consenso que os hormônios esteróides não curam os

pênfigos; mas, certamente, prolongam por muitos anos a vida dos doentes por eles afetados (Perry, 1961).

Previamente ao advento dos corticosteróides, cerca de 10% dos indivíduos com FS apresentavam remissões espontâneas, 40% faleciam durante os dois primeiros anos de doença, e aproximadamente 50% apresentavam doença crônica com períodos de piora, os quais, eventualmente, evoluíam para óbito (Sampaio *et al.*, 1994).

Desde a década de 50, os corticosteróides sistêmicos são as drogas mais utilizadas para tratamento dos pênfigos. Os primeiros pesquisadores a utilizarem as referidas drogas com tal propósito foram Thorn *et al.* e Reznick (Perry, 1961); este uso foi popularizado por Costello *et al.*, Lever e White (Perry, 1961; Bystry, 1984; Lever; White, 1963).

3.5.1 Glicocorticóides tópicos

Triancinolona intralesional pode ser utilizada com sucesso em casos de lesões solitárias de pênfigos. Trata-se de uma modalidade de tratamento útil em duas situações: para controlar casos leves de pênfigos com poucas lesões, e para doença mais extensa, onde há lesões recalcitrantes ou novas lesões, sem alterar a dose de medicação oral (Bystry, 1984). Os efeitos colaterais são a atrofia ou descoloração temporária da pele. Há trabalhos que relatam tratamento de casos leves de pênfigos com propionato de

clobetasol em creme a 0,05%, com relativo controle da doença, na vigência do medicamento (Tóth, Jonkman, 2001).

3.5.2 Glicocorticóides sistêmicos

O córtex glândula supra-renal sintetiza duas classes de esteróides: os corticosteróides (glicocorticóides e mineralocorticóides), com 21 átomos de carbono, e os androgênios, com 19 átomos de carbono. Determinada dose de corticosteróide pode ser fisiológica ou farmacológica, dependendo do ambiente e das atividades do organismo. (Haynes Jr., 1991)

Os efeitos dos corticosteróides são numerosos e disseminados: influenciam o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e lipídeos, o equilíbrio hidroeletrolítico e as funções do sistema cardiovascular, rins, músculos esqueléticos, sistema nervoso e outros órgãos e tecidos. (Haynes Jr., 1991)

As modificações na molécula de cortisol levam a aumentos na relação na potência antiinflamatória e na retenção de sódio, de tal maneira que, em diversos compostos, os efeitos eletrolíticos não possuem consequências sérias mesmo em doses mais altas. Todavia, os efeitos sobre a inflamação e o metabolismo dos carboidratos e das proteínas mostram-se paralelos. E parece muito provável que eles sejam mediados pelo mesmo tipo de receptor. (Haynes Jr., 1991)

As alterações na estrutura molecular podem produzir mudanças na potência biológica em consequência de alterações na absorção, ligação a proteínas, taxa de transformação metabólica, velocidade de excreção, capacidade de atravessar membranas e eficácia intrínseca da molécula em seu local de ação. (Haynes Jr., 1991)

Figura 2 – Estrutura química da molécula de hidrocortisona

Anel B: A adição de flúor na posição 9α acentua todas as atividades biológicas dos corticosteróides, aparentemente através de seus efeitos de retirada dos elétrons sobre o grupo 11β -hidroxi. (Figura 2)

Todos os corticosteróides naturais e a maioria dos análogos sintéticos ativos possuem um grupo 21-hidroxi. Embora algumas atividades glicogênicas e antiinflamatórias possam ocorrer na sua ausência, sua presença é necessária para haver atividade retentora de sódio significativa. (Haynes Jr., 1991).

A prednisolona é o corticosteróide mais utilizado por via oral em alguns países. A prednisolona é o metabólito ativo hidroxilado da prednisona após passagem pelo fígado (Tóth, Jonkman, 2001).

3.5.2.a. O uso dos corticosteróides nos pênfigos

Não há consenso quanto à dose de corticosteróide necessária para induzir remissão do pênfigo (PV e PF) e quanto ao seu efeito no curso da doença (Tóth, Jonkman, 2001). Lever e White (1963) utilizaram dose inicial de 120 a 180 mg de prednisona por dia, em indivíduos com doença grave; recomendaram aumento de 60 a 120 mg a cada cinco dias, até cessar o aparecimento de novas lesões, enfatizando que a dose requerida para controle fosse mantida por um período de seis a oito semanas até a remissão total do pênfigo. A partir daí, procedia-se à diminuição logarítmica até a dose de manutenção.

Rosemberg *et al.* (1976) começaram o tratamento de PV e PF com doses de 60 a 180 mg por dia. A maioria dos doentes recebeu 120 mg por dia; caso não houvesse resposta no prazo de quatro a sete dias, dobrava-se a dose. Uma vez que as lesões antigas estivessem cicatrizadas e lesões novas estivessem ausentes por um período de cinco a sete dias, a dose era diminuída para 40 mg por dia, em quatro semanas. Depois desse período, a dose era reduzida lentamente até atingir a dose de manutenção de 15 a 20 mg por dia, que se conservava inalterada durante meses.

No que se refere ao FS, Auad *et al.* (1970), em estudo multicêntrico realizado com 154 doentes, no Brasil, demonstram a superioridade da triancinolona com relação à betametasona e à prednisolona.

Fernandez *et al.* (2001) utilizaram, para tratamento de PV e PF, prednisona na dose de 1 a 2 mg/Kg/dia, não ultrapassando a dose máxima de 120 mg por dia. A melhora foi obtida no período de quatro a seis semanas, passando-se à diminuição gradativa da dose na proporção de 10 mg a cada dez dias.

Ratnam *et al.* (1990) estudaram a evolução do pênfigo vulgar e do pênfigo foliáceo em dois grupos de doentes que receberam prednisolona por um período de cinco anos. Um grupo recebeu a medicação na dose 120 mg por dia e outro, 60 mg por dia. Não observaram benefícios em se usar alta dose de prednisolona em relação ao tempo para controle inicial, à frequência de reativação ou à incidência de complicações.

Bystryn (1984) não encontrou melhora significativa nos índices de mortalidade ou de remissão nos doentes de PF e PV tratados com corticosteróides/azatioprina e corticosteróides/ciclofosfamida, quando comparados aos índices de doentes tratados exclusivamente com corticosteróides. Sugere o seguinte esquema para a doença em fase grave: iniciar o uso da prednisona na dose de 80 mg por dia, a qual pode ser aumentada em 50%, a cada quatro a sete dias, até se obter o controle do quadro. A dose de ataque é mantida até que 80% das lesões estejam curadas. A partir desse momento, pode ser diminuída em 50% a cada duas

semanas, até se alcançar a dose de 80 mg/d; inicia-se, então, a retirada progressiva até o esquema de dias alternados.

O termo pulsoterapia refere-se à infusão intravenosa de altas doses de determinada droga em curto período de tempo, com um intervalo entre as infusões. A metilprednisolona e a dexametasona são os glicocorticóides mais utilizados dessa maneira. Acredita-se que, com essa forma de administração, é possível atingir níveis plasmáticos mais elevados em períodos de tempo mais curtos do que com a administração oral. Como o período de administração é menor, os efeitos colaterais a longo prazo podem ser reduzidos (Roujeau, 1996). A pulsoterapia é utilizada como adjuvante, em combinação com o esquema de tratamento com corticóides orais ou imunossupressores, já que os estudos não verificaram a eficácia desse tipo de tratamento isoladamente (Tóth, Jonkman, 2001). Ainda são necessários estudos randomizados para se comprovar a maior eficácia da associação da pulsoterapia em relação ao tratamento oral convencional com glicocorticóides (Roujeau, 1996).

A morbidade nos pênfigos é principalmente iatrogênica, especialmente quando altas doses de corticosteróides são necessárias para manter o controle da doença (Tóth, Jonkman, 2001). Os principais efeitos adversos dessas drogas são diabetes mellitus, hipertensão, infecção, úlceras pépticas, osteoporose, acne, psicoses (Tóth, Jonkman, 2001; Gallant, Kenny, 1986; Rosenberg *et al.*, 1976).

3.5.3 Terapias adjuvantes

Devido aos graves efeitos colaterais associados à administração prolongada e a altas doses de corticosteróides, muitos esforços têm sido feitos na tentativa de se encontrarem métodos alternativos para o tratamento do pênfigo foliáceo e do pênfigo vulgar. As outras modalidades terapêuticas são, normalmente, utilizadas em associação com os corticosteróides, sendo designadas terapias adjuvantes (Bystryń, 1984). Entre elas, estão incluídas drogas imunossupressoras, ouro, dapsona, plasmaferese, corticosteróides intralesionais. Uma grande variedade de agentes imunossupressores tem sido usada com tal finalidade, como a azatioprina, a ciclofosfamida, o metotrexate, a ciclosporina e, mais recentemente, o micofenolato mofetil (Tóth, Jonkman, 2001), todos apresentando suas vantagens e desvantagens.

A azatioprina é o agente imunossupressor de primeira escolha para tratamento do pênfigo (Tóth, Jonkman, 2001). É um derivado imidazol da 6-mercaptopurina e é, estruturalmente, similar à hipoxantina, um importante precursor no metabolismo da purina. A azatioprina é um falso precursor, interrompendo a formação de nucleotídeos adenina e guanina. É metabolizada nos eritrócitos e no fígado e eliminada pela urina (Wolverton, 1991). Seus efeitos colaterais mais comuns são relacionados com o sistema hematopoiético, como leucopenia, trombocitopenia, anemia macrocítica e

supressão da medula-óssea, especialmente quando utilizada em altas doses e por tempo prolongado. Tóth e Jonkman (2001) sugerem que a azatioprina seja mantida por um período variável entre três e 12 meses, após a retirada do corticosteróide. Não é necessária a diminuição da dose de azatioprina previamente à sua suspensão. A dose deve ser reduzida, se a contagem de leucócitos for menor do que $4 \times 10^9/L$ ou se houver aumento das enzimas hepáticas; deve ser suspensa, se o nível de leucócitos for menor do que $2 \times 10^9/L$ ou se o número de plaquetas for menor do que $100 \times 10^9/L$.

A ciclofosfamida inibe a atividade mitótica como resultado da alquilação do DNA celular pelos seus metabólitos e é um derivado da mostarda nitrogenada. É droga de metabolização hepática e excretada pela urina (Wolverton, 1991). O principal efeito colateral, em doses não oncológicas, é a cistite hemorrágica, particularmente após administração diária, havendo risco aumentado de malignidade após uso prolongado. Acredita-se que seja uma droga efetiva na manutenção da remissão do pênfigo (Tóth, Jonkman, 2001).

O metotrexate liga-se competitiva e irreversivelmente a dihidrofolato redutase com maior afinidade do que o ácido fólico, impedindo a conversão de dihidrofolato em tetrahidrofolato, o tetrahidrofolato é necessário para a síntese de nucleotídeos essenciais para a síntese de DNA e RNA. Rivitti *et al.*, em 1973, concluem que o metotrexate não é droga efetiva para tratamento do PF (Rivitti *et al.*, 1973). O metotrexate não reduz a

mortalidade nem altera a taxa de remissão dos doentes com pênfigos (Tóth, Jonkman, 2001).

A ciclosporina interfere na fase inicial da resposta imune, afetando a interação entre o antígeno, o macrófago apresentador de antígeno e as células T. É droga de metabolismo hepático e excreção pelas fezes. Há controvérsias em relação ao uso de ciclosporina como terapia adjuvante dos pênfigos (Tóth, Jonkman, 2001). Ioannides *et al.* (2000) não verificam vantagem no uso associado da ciclosporina ao corticosteróide em relação ao uso isolado do corticosteróide para tratamento de PV e PF, enquanto Lapidoth *et al.* (1994) obtêm resposta mais efetiva na associação, comparando-se com o uso isolado de prednisona para o tratamento de PV.

O micofenolato mofetil é um novo agente imunossupressor que, à semelhança da azatioprina, é um antagonista da purina. O micofenolato mofetil é um éster semi-sintético do ácido micofenólico. O ácido micofenólico, metabólito ativo, interfere na síntese da purina, inibindo a monofosfato-desidrogenase inosina do tipo II, uma enzima necessária para a proliferação dos linfócitos T e B. Devido à sua menor hepatotoxicidade em relação à azatioprina, essa droga deveria ser a opção em pacientes com função hepática alterada. O custo do micofenolato mofetil é aproximadamente cinco vezes maior do que o custo da azatioprina. Há pequenos estudos que relatam bons resultados em doentes com PV e PF, utilizando o micofenolato mofetil como terapia adjuvante. Como os seus

efeitos a longo prazo são desconhecidos, o valor dessa promissora droga precisa ser avaliado (Tóth, Jonkman, 2001).

Kawashita *et al.*, (2004) observam que o micofenolato mofetil associado ao corticosteróide é efetivo para o tratamento de doentes com pênfigo foliáceo clássico e endêmico. Verificam que a associação permite a diminuição da dose diária de corticosteróide para manter o controle da doença.

Não há estudos que determinem os benefícios terapêuticos das drogas imunossupressoras em relação aos corticosteróides, mudança no curso clínico da doença e efeitos colaterais. O aspecto crítico da avaliação da efetividade dessas drogas é a comparação dos efeitos colaterais entre os doentes tratados apenas com corticosteróides e aqueles tratados com terapia combinada. As drogas imunossupressoras podem ser mais seguras do que altas doses de corticosteróides, mas todas elas apresentam importantes efeitos colaterais (Bystryń, 1984).

O ouro é, provavelmente, a segunda terapia adjuvante mais utilizada para tratamento do pênfigo (Bystryń, 1984). O ouro exerce muitos efeitos biológicos; inibe a fagocitose, a biossíntese de prostaglandina e a atividade dos componentes do complemento, assim como algumas funções linfocitárias e atividades de muitas enzimas. Acredita-se que o efeito benéfico do ouro no tratamento dos pênfigos esteja relacionado com a interferência na formação da bolha pela inibição das enzimas lisossomais degradativas da epiderme. Embora os níveis de anticorpos diminuam com a

crisoterapia, o ouro não suprime diretamente a síntese de anticorpos, nem impede a ligação dos anticorpos dos pênfigos aos antígenos epidérmicos. A auranofina, apresentação oral do ouro, é excretada principalmente por via gastrointestinal. Aurotioglucose e aurotiomalato, formas parenterais de administração, são excretados pela urina (Wolverton, 1991). Bystryn (1984) e Penneys (1976) obtiveram, aproximadamente, 70% de melhora, sendo 40% de remissão, em estudos com 26 e 18 pacientes, respectivamente, utilizando ouro associado ao corticosteróide. No grupo controle, tratado apenas com corticosteróide, a remissão foi de 30% (Bystryn, 1984).

Em casos de doença leve, a combinação tetraciclina-nicotinamida pode ser testada. A tetraciclina tem efeito inibidor na quimiotaxia dos neutrófilos e eosinófilos. O uso prolongado pode aumentar o risco de lúpus induzido por droga, hepatite auto-imune e síndrome de hipersensibilidade. A nicotinamida (niacinamida, vitamina B3) tem efeito estabilizador nos leucócitos e mastócitos. Estudo recente mostrou que a associação de nicotinamida e tetraciclina orais, em combinação com esteróides tópicos, foi capaz de controlar dois entre seis casos de pênfigo vulgar (Tóth, Jonkman, 2001).

Resultados encorajadores têm sido reportados sobre o uso de imunoglobulina humana intravenosa (HIVIG) para o tratamento de indivíduos com doenças bolhosas auto-imunes. A terapia consiste na infusão dessas imunoglobulinas na dose de 400 mg/kg/dia por três a quatro dias consecutivos por mês, como adjuvante da azatioprina ou corticosteróides. O

custo desse tipo de tratamento é extremamente elevado. O efeito é transitório, sendo o tratamento recomendado para casos graves que necessitem de ação rápida. Há dois relatos de casos demonstrando que a terapia foi efetiva para um doente com epidermólise bolhosa adquirida e para outro com pênfigo foliáceo recalcitrante (Tóth, Jonkman, 2001).

Dapsona ou diamino-difenil-sulfona apresenta efeito antimicrobiano e antiinflamatório. O exato mecanismo de ação da dapsona em doenças não-infecciosas não foi completamente elucidado, mas acredita-se que a droga iniba a liberação de mieloperoxidase dos intermediários tóxicos do oxigênio derivados do H_2O_2 . Sabe-se, ainda, que interfere na formação do hipoclorito e de outros oxidantes fortes, produzidos pelo sistema mieloperoxidase-peróxido-halido dos polimorfonucleares (Wolverton, 1991). É metabolizada pelo fígado e eliminada pelos rins. A dapsona é indicada para o tratamento dos pênfigos localizados e do pênfigo herpetiforme (Wolverton, 1991; Bystryń, 1984).

Plasmaferese é a troca do plasma sanguíneo por solução isotônica de albumina. Remove-se o sangue do doente e separa-se o plasma dos elementos celulares, que são reinfundidos no doente associadamente à solução salina ou a plasma fresco para manter a volemia. O plasma contendo anticorpos antiepidérmicos é removido (Bystryń, 1984).

Recomenda-se a associação da plasmaferese a um agente imunossupressor para prevenir a produção rebote de IgG (Bystryń, 1984; Tóth; Jonkman, 2001). Esse tratamento deve ser repetido após pequeno

intervalo de tempo. É uma opção terapêutica para os doentes com enfermidade rapidamente progressiva e altos títulos de auto-anticorpos circulantes que não respondem a altas doses de corticoterapia convencional (Bystryn, 1984).

A imunoafereze constitui uma nova e mais específica opção terapêutica, na qual apenas a IgG patogênica é depletada do plasma do paciente. É usada, com sucesso, em doentes com pênfigo paraneoplásico e representa maior custo do que a plasmaferese (Tóth, Jonkman, 2001).

A fotofereze é a radiação de leucócitos com luz UVA, associada a um psoraleno. Entre os leucócitos, clones de células B produtoras de auto-anticorpos IgG são inibidos. Trata-se de um tratamento que tem sido usado com sucesso em doentes com pênfigo recalcitrante (Tóth, Jonkman, 2001).

É extremamente difícil comparar os resultados dos diversos tratamentos para os pênfigos foliáceo e vulgar devido à escassez de trabalhos clínicos randomizados e aos diferentes critérios utilizados para a definição terapêutica (Bystryn, 1984; Tóth, Jonkman, 2001).

3.6 EVOLUÇÃO

As dermatoses mais freqüentemente associadas ao PFE são indicadas a seguir. 1. Erupção variceliforme de Kaposi, causada pelo vírus

do herpes simples. Sua incidência não aumenta com o uso de corticosteróides sistêmicos; mas, geralmente, ocorre nos primeiros dias após a introdução dessa medicação, embora também se manifeste sem uso dessa droga. Até a década de 70, podia ser causada igualmente pelo vírus da varíola. 2. Tricofitose, doença não observada antes da corticoterapia, está associada ao uso prolongado dos corticóides. 3. Verrugas: lesões observadas com freqüência na era pré-corticosteróides, hoje são raramente observadas. 4. Escabiose: a pele dos pacientes com PFE parece ser mais susceptível à infecção por esse agente (Martins-Castro *et al.*, 1974).

Martins-Castro e Takahashi (1986) estudaram 21 doentes de PFE que adoeceram antes dos 14 anos de idade e que representaram, no período, 32,3% dos doentes de PFE. Verificam melhora clínica após o uso de corticoterapia entre quatro a 37 dias, sendo que um doente faleceu devido à septicemia e pneumonia bilateral. Perderam seguimento de três doentes. Todos, com exceção de um entre os 17 doentes acompanhados, foram bem controlados. Um continuou com lesões ativas, apesar da introdução do imunossupressor associado ao uso da plasmaferese. As principais complicações foram verrugas, condilomas acuminados, onicomicose, erupção variceliforme de Kaposi pelo vírus do herpes simples e septicemia.

3.7 MORTALIDADE

O óbito devido ao pênfigo ocorre principalmente durante o primeiro ano da doença, geralmente durante a sua fase ativa. Os doentes apresentam, nessa fase, baixos níveis de proteínas séricas e albumina. A infecção é a principal causa de óbito, sendo a septicemia por *Staphylococcus aureus* e a broncopneumonia as mais importantes (Ahmed; Moy, 1982).

Lever e White (1963) obtiveram 16 óbitos entre 46 doentes de PV e PF, durante 11 anos de acompanhamento. Entre os 16 óbitos, nove faleceram por causas não relacionadas com o pênfigo: houve quatro mortes por carcinomas e cinco por trombose coronariana, sendo que um destes casos de PF, não recebia medicação na ocasião do óbito. Entre os sete doentes que tiveram a morte relacionada com o pênfigo, três (todos com PV) recebiam altas doses de prednisona por ocasião do óbito; entre eles, um faleceu devido a choque e hemorragia secundária à perfuração gástrica; o segundo, devido à septicemia estafilocócica e o terceiro, por acidose diabética. Em três doentes, também com PV, o óbito ocorreu quando já se procedia à diminuição do corticosteróide: o primeiro em decorrência de hemorragia interna múltipla, outro devido a embolismo pulmonar e o terceiro por septicemia estafilocócica. Apenas um doente com PF faleceu com a doença descontrolada e sem medicação.

Rosemberg *et al.* (1976), em uma extensa revisão de 107 pacientes tratados com corticosteróides durante vinte anos, verificaram 34 óbitos entre eles, sendo que 19 ocorreram durante o primeiro ano da doença e 15, entre o primeiro e o quinto ano após o início da enfermidade.

Proença *et al.* (1972) verificaram, em estudo retrospectivo feito no Hospital do Pênfigo em São Paulo, que, em 1945, o índice de mortalidade era de 66,9%. Após a introdução dos antibióticos e da acridina, no final da década de 40, os índices variaram entre 30 e 40%; com o advento dos corticosteróides, a partir da metade da década de 1950, o índice caiu para 15 a 30%. Em abril de 1968, adotou-se seguimento ambulatorial após a alta hospitalar e a letalidade caiu para cerca de 2 a 4% dos casos. Foi uma medida importante, pois, até então, os pacientes eram mantidos sem tratamento após a alta (Proença, Campos, 1972).

4 MÉTODOS

4.1. SELEÇÃO DOS DOENTES

Os doentes avaliados neste trabalho são acompanhados no ambulatório de doenças bolhosas auto-imunes do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, coordenados pelas Profas. Dras. Celina W. Maruta e Cláudia Giuli Santi.

4.1.1 Estudo retrospectivo – levantamento de prontuários

Analisaram-se os prontuários de 104 doentes com diagnóstico clínico, histopatológico e imunológico de PF, acompanhados no ambulatório, no período de janeiro de 1991 a dezembro de 2002. O estudo visou a observar, nos prontuários os aspectos abaixo indicados.

4.1.2 Critérios clínicos de PF

1. Dados epidemiológicos: procedência, idade, sexo, profissão, idade do início da doença, tempo de doença antes da instituição da terapia.

2. Dados clínicos: forma clínica do PF, doenças preexistentes, doenças associadas, tipo de tratamento, tempo entre a instituição da terapia e a resposta terapêutica, efeitos colaterais e tempo de remissão.

O critério de cura baseou-se na classificação de Diaz *et al.*, de 1989. O indivíduo foi considerado curado quando não apresentava lesões ativas e não havia achados sorológicos positivos por período maior que 12 meses.

4.1.3 Critérios diagnósticos laboratoriais

4.1.3.1 Histopatologia

Fragmentos de pele perilesional ou lesional foram obtidos a partir de biópsia por *punch*, incluídos em formol a 10%, processados e corados pelo método da hematoxilina-eosina.

A Figura 3 mostra a histopatologia do PF.

Figura 3 - Histopatologia do pênfigo foliáceo: clivagem intra-epidérmica alta com células acantolíticas

4.1.3.2 Imunofluorescência Direta (IFD)

As biópsias coletadas no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP foram enviadas, em gaze umedecida com solução fisiológica 0,9%, ao Laboratório de Imunopatologia Cutânea pertencente ao mesmo departamento.

No laboratório, as biópsias foram congeladas com meios de inclusão para espécimes, em um envelope de papel alumínio, e levadas ao *freezer* -20°C até o momento do processamento.

As biópsias foram cortadas em criostato, em temperatura de -20°C (criosecção). Foram depositados três cortes com 4micra de espessura sobre lâminas albuminizadas.

Para a reação, as lâminas foram colocadas em câmara úmida, à temperatura ambiente e, sobre os cortes, foram adicionados os conjugados (antiimunoglobulinas humanas produzidas em animais imunizados e marcadas com isotiocianato de fluoresceína). Os conjugados foram diluídos em TBS-cálcio (TBS-Ca^{++}) (*trisma base solution*, pH 7,5) contendo 3 mg% de corante Azul de Evans (marca Interlab). Foram utilizados anti- IgA humana, marca SIGMA (diluição de 1:20) ; anti- IgM humana, marca SIGMA (diluição 1:20); anti -IgG humana, marca SIGMA (diluição 1:130) e anti- C3c humano, marca DAKO (diluição 1:40). Para cada lâmina, utilizou- se um conjugado.

Após um período de trinta minutos de incubação, as lâminas foram lavadas em TBS por dois períodos de dez minutos cada. Para a montagem das lâminas, utilizaram- se glicerina tamponada (pH 9/ 0,5M) e lamínula de vidro.

A leitura foi realizada em microscópio de epiluminescência HBO 50w (filtro CB12) marca Zeiss, com ocular de 10x e objetivas de 16x e 40x .

A Figura 4 é um exemplo da imunofluorescência encontrada na pele do doente de PF.

Figura 4 - Imunofluorescência direta do pênfigo foliáceo: fluorescência intercelular na epiderme

4.1.3.3 Imunofluorescência Indireta (IFI)

Para a pesquisa de anticorpos antiepiteliais circulantes, utilizou-se como substrato prepúcio humano (pele humana normal). Após ser limpo para retirar o excesso de gordura, o mesmo foi cortado a fresco em criostato a -20°C (criosecção). Depositaram-se quatro cortes de 4 micra de espessura, sobre uma lâmina albuminizada.

As lâminas foram colocadas em câmara úmida à temperatura ambiente e, sobre os cortes, adicionou-se o soro do doente diluído em TBS-

Ca^{++} . A diluição do soro foi seriada, razão 2, e iniciou-se em 1:20 até a negatificação.

Após o período de trinta minutos de incubação, as lâminas foram lavadas em TBS por dois períodos de dez minutos. Para revelar a reação, utilizou-se o anticorpo anti-IgG humano (marca SIGMA), conjugado com isotiocianato de fluoresceína numa diluição de 1:130 em TBS contendo 3 mg% de Azul de Evans.

Após o período de trinta minutos de incubação, as lâminas foram lavadas em TBS por dois períodos de dez minutos. Para a montagem das lâminas, utilizaram-se glicerina tamponada (pH 9/ 0,5M) e lamínula de vidro.

A leitura foi realizada em microscópio de epiluminescência HBO 50w (filtro CB12) marca Zeiss, com ocular de 10x e objetivas de 16x e 40x .

O resultado foi dado em títulos e considerou-se positivo o padrão de fluorescência intercelular até a última diluição em que ela aparece.

4.2 PRINCIPAIS EXAMES LABORATORIAIS AUXILIARES

- ◆ Exames gerais: hemograma, urina I, PPF (protoparasitológico de fezes), glicemia.
- ◆ Avaliação oftalmológica antecedendo a introdução da cloroquina.

5 RESULTADOS

Os doentes incluídos neste estudo foram identificados por números de 1 a 104 e estão discriminados no anexo 1.

5.1 Epidemiologia

Gráfico 1 – Distribuição dos doentes de PF de acordo com o sexo

Total de doentes estudados: (n= 104).

- ♦ Homens= 50 (48%)
- ♦ Mulheres= 54 (52%)

Crianças < 18 anos (n=19 18,1%)

- ♦ Meninos 11
- ♦ Meninas 8

Gráfico 2 – Distribuição dos doentes de PF de acordo com a cor Cor (n=104)

- ◆ Branca 51 (49%)
- ◆ Parda 33 (31,7%)
- ◆ Preta 15 (14,4%)
- ◆ Amarela 2 (1,9%)
- ◆ Desconhecidos 3 (2,8%)

Idade média dos doentes: 41,16 anos

Forma Clínica (n=104)

- ◆ Frustra 15 (14,4%)
- ◆ Eritrodérmica 12 (11,6%)
- ◆ Invasivo Bolhosa 77 (74%), sendo três herpetiformes

Forma clínica <18 anos:

- ◆ Frustra 04 (21,1%)
- ◆ Eritrodérmica 04 (21,1%)
- ◆ Invasivo-bolhosa 11 (57,8%)

A tabela 1 apresenta a procedência e o número de doentes de PF de cada localidade.

Tabela 1 - Procedência dos doentes de PF estudados

Estado	Cidade	Nº de doentes	Porcentagem
São Paulo	Capital	41	39%
São Paulo	Juquitiba*	06	5,7%
São Paulo	Itapecerica da Serra*	02	1,9%
São Paulo	Embu*	02	1,9%
São Paulo	Cabreúva*	01	1,0%
São Paulo	São Roque	01	1,0%
São Paulo	Jundiaí*	01	1,0%
São Paulo	Ubatuba	01	1,0%
São Paulo	Itatiba	01	1,0%
São Paulo	Taubaté	01	1,0%
São Paulo	Igaratá	01	1,0%
São Paulo	Caieiras*	01	1,0%
São Paulo	Bragança Paulista	01	1,0%
São Paulo	Sorocaba	02	1,9%
São Paulo	Presidente Prudente	01	1,0%
São Paulo	Caucaia do Alto	01	1,0%
São Paulo	Taboão da Serra	01	1,0%
São Paulo	Itapetininga	01	1,0%
São Paulo	Pereira Barreto	01	1,0%
São Paulo	Franco da Rocha*	01	1,0%
Minas Gerais*		16	15,2%
Santa Catarina		01	1,0%
Mato Grosso do Sul*		02	1,9%
Mato Grosso		01	1,0%
Espírito Santo		01	1,0%
Piauí		01	1,0%
Paraná*		04	3,8%
Bahia		04	3,8%
Pernambuco		01	1,0%
Alagoas		01	1,0%
Ceará		01	1,0%
Goiás*		01	1,0%
Desconhecido		02	1,9%

*Corresponde a áreas endêmicas de Fogo Selvagem

5.2 Evolução clínica

Figura 5 – Fluxo dos doentes de pênfigo foliáceo do ambulatório de doenças bolhosas auto-imunes do Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP 1991-2002

Tempo médio de seguimento (n=104): 55 meses.

Os critérios para classificação clínica e evolução dos casos avaliados neste estudo foram baseados no trabalho de Diaz *et al.* (1989).

Apresentação Clínica

Forma localizada (forma frustra): As lesões são distribuídas nas áreas seborréicas da face e do tronco. As lesões individuais são placas queratósicas, com superfície amarelo-acastanhada; muitas lesões podem ser violáceas ou acastanhadas. (Figura 6)

Formas generalizadas

1. Esfoliativo-bolhosa: forma aguda e agressiva da doença, com predomínio de lesões bolhosas, e menor componente de lesões erosivas crônicas. Em alguns doentes pode haver febre, artralgia e mal-estar geral associado ao início da erupção vesicular, na ausência de bacteremia ou sépsis. (Figuras 7 e 8)
2. Eritrodérmica: erosões superficiais confluentes com crostas e exsudato seroso são proeminentes. (Figura 9)
3. Queratósica e nodular: placas queratóticas e nodulares similares àquelas vistas nas formas crônicas localizadas, mas são generalizadas por todo o tegumento.

Forma hiperpigmentada: a síndrome de hiperpigmentação é vista em pacientes em fase de remissão. A hiperpigmentação pode ser restrita a áreas previamente acometidas, ou pode ser difusa e acometer áreas previamente sem lesões.

Figura 6 - Pênfigo Foliáceo Localizado: Placas eritematosas recobertas por crostas nas regiões malares

Figura 7 - Pênfigo Foliáceo forma Esfoliativa-Bolhosa: Lesões bolhosas, áreas exulceradas e lesões recobertas por crostas no dorso

Figura 8 - Pênfigo Foliáceo forma Esfoliativa-Bolhosa “Tinha Imbricata” símile Lesões eritemato-vesiculosas em padrão circinado em todo o tegumento

Figura 9 - Pênfigo Foliáceo forma Eritrodérmica: Eritema e erosões superficiais confluentes em todo o tegumento

Evolução Clínica

1. Casos agudos: indivíduos com doença ≤ 6 semanas.
2. Casos crônicos: indivíduos com doença > 6 semanas.
3. Reativação: indivíduos com doença crônica, os quais apresentaram apenas remissão parcial da doença após a terapia e que, em seguida, apresentam reativação da doença.
4. Curado: o doente é considerado curado se não apresentar lesões ativas e se não houver achados sorológicos positivos por período maior que 12 meses.

Controle parcial ou total da doença: considerou-se o momento em que o doente não mais apresentava novas lesões por período de uma semana e as lesões antigas já se apresentavam em processo de cicatrização. (Rosemberg *et al.*, 1976)

Os doentes foram divididos em grupos, de acordo com as diferentes abordagens terapêuticas.

A Tabela 2 apresenta as modalidades de tratamentos utilizados e a forma clínica dos doentes de PF.

Tabela 2 - Terapêuticas utilizadas e formas clínicas de PF

Medicação	Localizado	Generalizado	
		Invasivo-bolhoso	Eritrodérmico
PDN	12	37	03
TRC	0	04	0
PDN + TRC	02	16	03
PDN + TRC + CEF	0	01	0
PDN + TRC + Plasmaferese	0	01	0
PDN + TRC + DDS	0	06	01
PDN + TRC + Cloroquina	01	01	0
PDN + TRC + Azatioprina	0	01	02
PDN + TRC + Ciclofosf.	0	01	01
PDN + TRC + Azatioprina + DDS + CEF	0	0	01
PDN + TRC + Ciclofosf. + Plasmafer.	0	01	0
PDN + TRC + Ciclofosf. + Ciclosp.	0	01	0
PDN + Talidomida	01	0	0
PDN + Tetraciclina + Ácido nicotínico	0	01	0
PDN + DDS + Cloroquina	0	02	0
PDN + Ciclofosf.	0	01	0
Deflazacort + PDN + Cloroquina	0	01	0
PDN + Cloroquina	0	01	0
PDN + SMP	0	01	0
TRC + DDS + Azatiop. + TRC + Ciclosp. + Ciclofosfamida + CEF	0	0	01
Total	16	77	12

PDN: prednisona; TRC: triancinolona; DDS: dapsona; Azatiop.: azatioprina; SMP: sulfametoxipiridazina; CEF: corticosteróide fluorado tópico; Ciclosp.: ciclosporina; Ciclofosf.: ciclofosfamida.

A figura 10 é um exemplo de doente de PF, forma localizada, tratado com corticosteróide associado a cloroquina, apresentando excelente resposta.

Figura 10 - Doente com PF, forma localizada, antes e após o tratamento com cloroquina associada a corticosteróide

5.3. Tratamento

Grupo I

Tratamento exclusivo com Prednisona (PDN)

- ♦ Quarenta indivíduos com a forma generalizada da doença receberam apenas prednisona (n=104). Sendo que 27 receberam a medicação por período inferior a 100 dias para obtenção da melhora clínica;

- ◆ Onze enfermos necessitaram de mais de três meses de tratamento para controle da doença;
- ◆ Dois indivíduos evoluíram para óbito antes que fosse possível avaliar os resultados.

Entre os doentes que usaram a medicação por período inferior a cem dias, a dose média foi de 1mg/Kg/dia de PDN e o tempo médio de melhora foi de 33,56 dias.

Entre os doentes que tiveram que tomar medicação por mais de cem dias, nove receberam PDN na dose média 1 mg/kg/dia. Dois indivíduos receberam PDN na dose média de 0,5 mg/g/dia, durante período que variou entre seis e 24 meses.

Entre os doentes com a forma localizada da doença, a dose média de PDN utilizada foi de 30mg/dia e o tempo para melhora das lesões foi de nove meses. Dois indivíduos não retornaram após a introdução da medicação.

Grupo II

Tratamento exclusivo com Triancinolona (TRC)

Apenas quatro (3,8%) doentes usaram a medicação como primeira opção até a melhora das lesões. Todos os doentes apresentavam a forma generalizada da doença. A dose média de triancinolona utilizada foi de 0,65 mg/Kg/dia e o tempo médio para melhora das lesões, de 53,75 dias.

Grupo III

Tratamento com Prednisona e Triancinolona

Os doentes com a forma localizada da doença e que usaram ambas as medicações o fizeram da forma abaixo apresentada.

- ♦ PDN 1mg/kg/dia por 15 dias e substituído por TRC, usou em doses regressivas de 48 a 12 mg/dia por oito meses.
- ♦ PDN 1mg/Kg/dia por trinta dias, houve melhora, apresentou recidiva ; usou TRC 24mg/dia por trinta dias apresentando melhora.

Os doentes com a forma generalizada (invasivo-bolhosa e eritrodérmica) da doença e que usaram ambas as medicações perfaziam um total de 18 enfermos, dos quais dois usaram TRC em caso de reativação e não por falta de resposta à prednisona. Um doente abandonou o tratamento enquanto usava TRC.

Entre os 16 indivíduos que usaram ambas as medicações, todos iniciaram com PDN, que foi substituída por TRC devido à falta de resposta ao tratamento.

A dose média de PDN foi de 1 mg/Kg/dia.

O tempo médio de tratamento com PDN foi de 34,79 dias.

A dose média de TRC foi de 1 mg/Kg/dia.

O tempo médio para melhora foi de 19,4 dias.

Um doente com a forma eritrodérmica da doença não apresentou melhora após a substituição de prednisona por triancinolona. Ele não foi incluído nesse cálculo, pois todos os outros doentes apresentaram melhora após substituição da prednisona por triancinolona. Esse doente apresentou a seguinte evolução: PDN 1mg/kg/dia durante dez dias, sem melhora; TRC 1,2mg/Kg/dia durante 13 dias; PDN 1,25/mg/Kg/dia durante quarenta dias e apresentou melhora.

Grupo IV

Imunossupressores

A tabela 3 apresenta a resposta ao tratamento dos dez doentes de PF que receberam imunossupressor, tempo de uso e complicações.

Tabela 3 - Resposta ao tratamento dos dez doentes de PF que receberam imunossupressores

Doente	Droga	Resposta	Tempo de uso	Complicações
18	Ciclofosf. + TRC	presente	09 meses	ausente
19	Azatiop.	ausente	33 dias	hipertensão
27	Ciclofosf. +TRC	presente	80 dias	hepatite medicamentosa e linfopenia
32	Azatiop. + TRC	presente	30 dias	diarréia e aumento das enzimas hepáticas
59	Ciclofosf. + TRC	presente	16 meses	ausente
61	Ciclofosf. + PDN	ausente	62 dias	ausente
	Ciclosp. + PDN	ausente	42 dias	hipertensão
74	Azatiop. + PDN/TRC	presente	5 anos	ausente (psicose por corticosteróide)
89	Ciclosp. + Ciclofosf.	presente	desconhecido	ausente (HAS e DM pós corticosteróide)
	Ciclosp. + TRC	presente	Desconhecido	esteatose hepática e aumento do uréia e creatinina
92	Ciclofosf. + PDN	presente	16 meses	ausente
93	Azatiop. + PDN	ausente	07 dias	bacteremia

Legenda:

Azatiop.: azatioprina; Ciclofosf.: ciclofosfamida; Ciclosp.: ciclosporina; PDN: prednisona; TRC: triancinolona

O tempo de tratamento do doente n° 89 não pôde ser avaliado devido à dificuldade de se recuperar o prontuário.

A figura 11 apresenta o tratamento utilizado pelos 104 doentes de PF avaliados.

Figura 11 – Tratamento utilizado pelos 104 doentes de pênfigo foliáceo avaliados

Legenda:

PDN: Prednisona

TRC: Triancinolona

ADJ: Terapia adjuvante exceto imunossupressor

IMN: Imunossupressor

C.E. TÓPICO: Corticosteróide fluorado tópico oclusivo

RESPOSTA (+): Ausência de lesões novas e clareamento das lesões antigas em período ≤ 30 dias

RESPOSTA (-): surgimento de novas lesões e/ou não clareamento das lesões antigas em período > 30 dias

Obs.: Os números sobrescritos nos quadros indicam os tratamentos utilizados pelos doentes apresentados no resumo abaixo.

Tabela 4 – Situação, em dezembro de 2002, dos 104 doentes avaliados

1 - 48 RESPOSTAS PDN (+)	12 CURADOS EM SEGUIMENTO 04 CURADOS SEM SEGUIMENTO 12 CRÔNICOS EM SEGUIMENTO 17 CRÔNICOS SEM SEGUIMENTO 01 SEM MEDICAÇÃO < 1 ANO 02 ÓBITOS
2 - 07 PDN + ADJ	01 CURADO SEM SEGUIMENTO 07 CRÔNICOS EM SEGUIMENTO
3 - 01 PDN + IMN	01 CRÔNICO EM SEGUIMENTO
4 - 18 RESPOSTAS TRC (+)	02 CURADOS EM SEGUIMENTO 11 CRÔNICOS EM SEGUIMENTO 05 CRÔNICOS SEM SEGUIMENTO 01 SEM MEDICAÇÃO < 1 ANO 01 PERDA DE SEGUIMENTO
5 - 01 PDN	01 CRÔNICO EM SEGUIMENTO
6 - 11 TRC+ADJ	01 CURADO EM SEGUIMENTO 07 CRÔNICOS EM SEGUIMENTO 01 SEM MEDICAÇÃO < 1 ANO 01 PERDA DE SEGUIMENTO 01 ÓBITO
7 - 06 TRC+IMN	02 CURADOS EM SEGUIMENTO 03 CRÔNICOS EM SEGUIMENTO 01 PERDA DE SEGUIMENTO
8 - 02 PDN+IMN	02 CRÔNICOS EM SEGUIMENTO
9 - 04 RESPOSTAS TRC (+)	01 CURADO EM SEGUIMENTO 01 CURADO SEM SEGUIMENTO 01 CRÔNICO EM SEGUIMENTO 01 CRÔNICO SEM SEGUIMENTO
10 - 01 TRC+DDS + IMN	01 ÓBITO

Figura 12 – Situação dos doentes de pênfigo foliáceo em acompanhamento no ambulatório de doenças bolhosas auto-ímmunes do Departamento de Dermatologia do HC da FMUSP, em dezembro de 2002

Reativação

Dez doentes ficaram sob controle total após o tratamento e apresentaram reativação. O tempo médio entre a remissão e a reativação foi de 18,5 meses. A maior parte deles apresentou reativação usando doses baixas de corticosteróides e, na maioria das vezes, prednisona. Entre esses dez enfermos, apenas três ficaram totalmente sem medicação antes da reativação. Um doente (nº 44) ficou sem medicação durante dez meses e apresentou reativação após uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Os doentes nº 29 e nº 63 abandonaram os tratamentos. O primeiro durante vinte meses e o segundo durante trinta meses; ficaram sem medicação nos referidos períodos e reiniciaram o acompanhamento após a reativação do PF.

O doente nº13, com quadro crônico controlado, apresentou piora das lesões após uso de anti-hipertensivo da classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Entre os doentes que continuam em seguimento (n=64) , 18 estão sem medicação e 46 receberam medicação em doses variadas de acordo com a melhora ou piora clínica.

5.4 Intercorrências durante o seguimento dos doentes de pênfigo foliáceo

Tabela 5 - Gestantes com pênfigo foliáceo durante o seguimento e evolução da gestação

doente	data	evolução
36	08/04/95	Aborto espontâneo 18 semanas
	.../01/01	Perda fetal 24 semanas
53	07/06/00	Parto de criança normal
55	.../05/94	Parto de criança normal
	25/02/02	Gestante de 6 meses
56	10/07/02	Gestante de 4 meses
58	09/10/99	Parto de criança normal
62	.../10/98	Abortamento espontâneo gemelares
66	07/08/95	Início da doença 2 meses após parto

Doenças preexistentes e complicações após o tratamento dos doentes de pênfigo foliáceo

Tabela 6 - Doenças pré-existentes nos doentes de pênfigo foliáceo

Patologias	Quantidade de ocorrências
Ancilostomíase	07
Estrongiloidíase	05
Giardíase	05
Trichiuríase	01
Ascaridíase	04
Enteróbios vermicularis	01
Teníase	01
Entamebíase	01
Esquistossomose	05
Sífilis	01
Escabiose	01
Monilíase oral	02
Erisipela	02
Hipertensão arterial sistêmica	17
Diabéticos	06
Carcinoma de mama	01
Carcinoma de próstata	01
Carcioma gástrico	01
Alzheimer	01
Psoríase	02
Deficiência de fator VIII	01
Pangastrite	01
Gota	01
Obesidade	01
Doença de Crohn	01
Glaucoma	01
Lúpus Eritematoso Sistêmico	01
Tromboembolismo Pulmonar	01

A tabela 7 apresenta as complicações apresentadas pelos 104 doentes de PF avaliados após a instituição do tratamento específico.

Tabela 7 Complicações nos doentes de pênfigo foliáceo após a instituição da terapêutica

Patologia	PDN/TRC	Azatiop.	PDN/CyA	Ciclofosf./TRC	DDS
Escabiose	3	-	-	-	-
Parasitose intestinal	24	-	-	-	-
Candidose oral	4	-	-	-	-
Pneumociste carinii	1	-	-	1	-
Criptococose pulmonar	1	-	-	-	-
Herpes simples	5	-	-	1	-
Erupção variceliforme Kaposi	9	-	-	-	-
Ceratite herpética	3	-	-	-	-
Otite	1	-	-	-	-
Infecção do trato urinário	5	-	-	-	-
Conjuntivite bacteriana	2	-	-	-	-
Bacteremia	8	1	1	--	-
Pneumonia	7	-	-	-	-
Endocardite	1	-	-	-	-
Diabetes Mellitus	15	-	-	-	-
Fratura de vértebra	2	-	-	-	-
Osteoporose	7	-	-	-	-
Osteonecrose	1	-	-	-	-
Erupção acneiforme	6	-	-	-	-
Hipotireoidismo	2	-	-	-	-
Cushing	6	-	-	-	-
Pancolite	1	-	-	-	-
Úlcera gástrica/duodenal	2	-	-	-	-
Gastrite	4	-	-	-	-
Depressão	1	-	-	-	-
Psicose por corticosteróide	1	-	-	-	-
Miosite por corticosteróide	1	-	-	-	-
Proteólise muscular	1	-	-	-	-
Polineuropatia periférica.	2	-	-	-	-
Aumento de enzimas hepáticas	1	1	-	-	-
Hepatite medicamentosa	-	-	-	1	1
Hipertensão arterial sistêmica	10	1	1	-	-
Insuficiência cardíaca congestiva	1	-	-	-	-
Infarto agudo do miocárdio	2	-	-	-	-
Tromboflebite	1	-	-	-	-
Trombose venosa profunda	1	-	-	-	-
Tromboembolismo pulmonar	2	-	-	-	-

Anemia hemolítica	-	-	-	-	1
Metahemoglobinemia	-	-	-	-	1
Insuficiência renal aguda	1	-	-	-	-
Policitemia Vera	1	-	-	-	-
Eritema polimorfo	-	-	-	-	2
Estrias	2	-	-	-	-
Catarata	1	-	-	-	-
Glaucoma	1	-	-	-	-°
Calculose renal	1	-			-
Hipercromia	2				

Legenda:

PDN: prednisona; TRC: triancinolona; DDS: dapsona; Azatiop.: azatioprina; SMP: sulfametoxipiridazina; CEF: corticosteróide fluorado tópico

Infecto-parasitárias		Hepáticas
Endocrinológicas		Cardiovasculares
Gastrointestinal		Tromboembólicas
Psiquiátricas		Outros
Musculares		

Dentre os 104 doentes avaliados, 27 estavam sem medicação em dezembro de 2002. Desses 27 indivíduos, 18 estavam em acompanhamento e nove não faziam seguimento. Houve grande variação no tempo de acompanhamento após a suspensão da medicação, como se pode verificar na tabela 8.

Tabela 8 - Tempo de seguimento após suspensão da medicação e o título de auto-anticorpos dos doentes de pênfigo foliáceo

doente nº	Sem medicação desde	Tempo até 12/2002 (meses)	IFI após a suspensão da medicação
01	03/2001	19	IgG total: 1/320 IgG4: 1/160
02	06/1993	62 (08/1998) *	-
05	10/1996	28 (02/1999) *	-
08	02/2002	10	IgGtotal: 1/80 IgG4 1/20
12	11/1994	51 (02/1999)*	-
16	11/1999	37	-
27	01/1999	47	IgG total 1/640
28	10/1996	09 (07/1997)*	-
30	12/1999	36	IgG total 1/640
32	02/1999	09 (11/1999)*	-
35	11/1994	34 (09/1997)*	-
36	06/1998	54	scl. negativa.
45	03/2001	02 (05/2001)*	-
46	12/1994	23 (11/1996)*	-
50	08/2000	28	-
54	07/2002	5	IgG total 1/160
55	03/1999	45	-
56	08/1996	76	IgG total negativa IgG4 1/120
58	03/1999	45	IgG total negativa Scl. negativa
59	12/2001	12	-
62	10/2000	26	IgG4 1/80
63	12/1999	36	-
70	09/1992	97 (10/2000)*	-
71	08/2002	4	IgG total negativa
72	1994	96	-
75	09/2001	15	IgG total negativa Scl. negativa
85	01/1999	47	IgG total negativa Scl. negativa
Total 27 doentes	média	44,095	-

Legenda:

IgG: Imunoglobulina G; IgG1: Imunoglobulina G1; IgG2: Imunoglobulina G2; IgG3: Imunoglobulina G3; IgG4: Imunoglobulina G4; Scl: Subclasses.

A dosagem de auto-anticorpos não foi realizada em todos os doentes após a suspensão da medicação.

Os doentes assinalados com * são aqueles que não retornaram mais ao ambulatório desde a data apresentada entre parênteses.

Tabela 9 - Título de auto-anticorpos inicial e após melhora clínica dos doentes de pênfigo foliáceo, gráfico 3

Valores	IFI (inicial)	IFI (após tratamento)
Negativo	6	14
1/20	2	3
1/40	4	5
1/80	5	6
1/160	7	16
1/320	7	11
1/640	16	5
1/1280	19	8
1/2560	21	8
1/5120	13	2
1/10240	1	0
1/20480	0	0
1/40960	2	0
Não realizou exame	12	27
Total	105	105
Mediana	1/640 (47)	1/160 (30/40)

Gráfico 3 – Imunofluorescência antes e após melhora clínica dos doentes de pênfigo foliáceo

Tabela 10 -Tempo de internação dos doentes de pênfigo foliáceo (doentes internados: n=56)

Doente nº	Quantidade de internações	Tempo de internação/ano
4	2	...(74).../(92)
6	3	30d (95) /90d (98) /21d (00)
7	1	14d (96) óbito
8	1	54d (00)
99	1	66d (96)
101	1	64d (99)
100	2	94d (01) / 104d (01)
13	1	64d (96)
14	1	42d (99)
15	2	44d (97) / 11d (99)
16	1	47d (97)
17	1	37d (95)
18	1	34d (87)
19	1	142d (97)
20	1	83d (01)
22	1	55d (98)
23	1	51d (99)
25	1	42d (99)

continua

Tabela 10 -Tempo de internação dos doentes de pênfigo foliáceo (doentes internados: n=56) (continuação)

Doente nº	Quantidade de internações	Tempo de internação/ano
27	1	134d (97)
102	1	34d (93) óbito
32	2	30d (79) / 30d(80)
95	1	24d (02)
33	1	50d (01)
38	1	20d (01)
39	1	75d (97)
103	1	63d (01)
43	1	93d (01)
44	1	35d (99)
92	3	23d (91) /10d fora/ 55d (91)/... (98)
47	4	(89)/ (96)/(99)/...(01)
51	1	38d (95)
52	1	23d (94)
82	2	...(00)/...(01)
104	1	17d (01)
54	1	10d (95)
56	1	27d (95)
50	2	47d (94) / 22d (98)
57	1	78d (99)
58	1	37d (95)
59	1	54d (98)
60	2	30d (01) / 50d (00)
61	2	116d(97) / 27d (98)
83	1	27d (99) óbito
65	1	20d(96)
84	1	...(92)
68	1	47d (99)
86	1	14d (92)
89	5	270d(89)/... (90)/ ...(93) / 188d (93)/ 156d(94) óbito
72	1(c)	74d (87)
74	2	...(96)/...(98)
93	1	146d (02)
90	2	83d (96) / passou 7 dias fora /177d(97) óbito
88	1	36d (00)
87	1	19 d (94) óbito
91	2	60d (89) / 97d (91)
80	1	14d (93)

Legenda(c) corresponde ao doente com idade ≤ 18 anos

(nº) corresponde ao ano da internação

(d)corresponde ao tempo, em dias, de internação

(...) corresponde à falta de dados em relação ao tempo de internação

Tabela 11 - Número de internações dos doentes de pênfigo foliáceo

Quantidade de internações	Quantidade de doentes
1	41
2	11
3	02
4	01
5	01

Tempo médio de internação dos doentes de pênfigo foliáceo: 62.96 dias.

Não se consideraram para o cálculo as internações cujos dados não estavam disponíveis.

A tabela 12 apresenta os doentes de PF que evoluíram para óbito, duração da doença até o óbito e a causa da morte.

Tabela 12 - Doentes de pênfigo foliáceo que evoluíram para óbito

Doente	Idade no início da doença	Medicação utilizada (óbito)	Nº internações	Duração da doença	Causa da morte
7	70	PDN	01	2 anos	BCP
83	75	PDN	01	27 dias	Sepsis
87	77	PDN	01	19 dias	BCP
101	68	PDN	01	34 dias	BCP
89	33	TRC	05	6 anos	Sepsis
90	65	PDN + DDS + TRC	01	9 meses	Sepsis

PDN: prednisona; **TRC:** triancinolona; **DDS:** dapsona; **BCP:** broncopneumonia

6 DISCUSSÃO

O tratamento dos pênfigos antes da corticoterapia sistêmica enfrentava muitas limitações e a mortalidade, nesse tipo de enfermidade, oscilava entre 60 e 90% (Ryan, 1971; Wanke, 1990). Após a introdução dos corticosteróides como principal arma terapêutica para tratamento dos pênfigos, o índice de mortalidade caiu para valores entre 15 e 45% (Proença, Campos, 1972; Wanke, 1990).

No Brasil, não se fazia seguimento ambulatorial dos doentes com diagnóstico de PF após a alta hospitalar. Dessa forma os referidos enfermos permaneciam sem tratamento até a próxima reativação, quando, então, eram novamente internados (Proença, Campos, 1972).

Proença e Aranha Campos, em 1972, verificam que esse quadro foi revertido após a organização de um ambulatório, no Hospital do Pênfigo, para seguimento dos doentes após a alta hospitalar, os quais passaram a receber doses de manutenção de corticosteróides, medida que reduziu a letalidade para um índice de 2 a 4%. Tais dados demonstram a importância do seguimento ambulatorial no prognóstico do doente de PF.

Na literatura médica, são escassos os trabalhos sobre evolução clínica dos doentes de FS ; os raros estudos avaliam doentes com PF e com PV. Esses trabalhos estão indicados na tabela abaixo.

Tabela 13 - Trabalhos sobre evolução clínica de pênfigos encontrados na literatura em relação aos nossos resultados

Autor	Ano	Nº de doentes avaliados	Duração (anos)	Pênfigo Foliáceo
Lever e White	1963	46	11	13
Ryan	1971	70	20	29
Rosemberg <i>et al.</i>	1976	107	20	17
Fernandes <i>et al.</i>	1990	31	10	15
Fernandes <i>et al.</i>	2001	71	20	30
Ito	2004	104	11	104

A medicação de escolha para o tratamento dos doentes sempre foi o corticosteróide. O índice de mortalidade de PF variou muito entre os estudos, assim como as complicações e a *causa mortis*.

Tabela 14 - Tratamentos utilizados nos trabalhos sobre evolução de pênfigos, encontrados na literatura, em relação aos nossos resultados

Autor	Dose de corticosteróide	Mortalidade	Forma Clínica de PF	
			Localizado	Generalizado
Lever e White (1963)	120 a 240 mg/dia de prednisona	5/13 (38,4%)	02	11
Ryan (1971)	Correspondente a 500 a 1000 mg/dia de cortisona	06/29 (20,6%)	08	21
Rosemberg (1976)	60 a mais do que 240mg/dia de prednisona	4/17 (24%)	11	06
Wanke <i>et al.</i> (1990)	40 a 120 mg/dia de prednisona	1/15 (6,6%)	15 (sem discriminação da forma clínica)	
Fernandes <i>et al.</i> (2001)	80 a mais do que 120mg/dia	3/30 (10%)	30 (sem discriminação da forma clínica)	
Ito (2004)	60 a 120mg/dia de prednisona ou triancinolona na dose correspondente	6/104 (5,7%)	15	89

Tabela 15 - Complicações apresentadas pelos doentes com PV e PF após corticoterapia, conforme dados da literatura e os resultados obtidos em nossa avaliação entre os enfermos que utilizaram prednisona e triancinolona (número absoluto de casos e porcentagem)

	Lever e White	Ryan	Rosemberg	Wanke <i>et al.</i>	Fernandes <i>et al.</i>	Ito
Número de doentes	46	70	107	31	71	104
Cushing	-	16 (22%)	61 (57%)	-	05 (7%)	06 (5,7%)
Infecções	10 (21%)	08 (11%)	69 (64,4%)	14 (45,1%)	64 (90%)	24 (23%)
Dermatofitose	-	-	-	01 (3,2%)	-	-
Monilíase	08 (17%)	-	28 (26,1%)	07 (22,5%)	-	04 (3,8%)
Perfuração ou úlcera gastrointestinal	06 (13%)	04 (5,7%)	12 (11,2%)	01 (3,2%)	01 (1,4%)	07 (6,7%)
Diabetes/hiperglicemia	21 (45%)	16 (22%)	44 (41,1%)	-	10 (14,8%)	15 (14,4%)
Edema periférico	-	-	36 (33,6%)	-	-	-
Alteração mental/psicológica	16 (34%)	04 (5,7%)	35 (32,7%)	01 (3,2%)	02 (2,8%)	02 (1,9%)
Osteoporose	-	06 (8,5%)	27 (25,2%)	-	-	09 (8,6%)
Fratura de vértebra	12 (26%)	-	21 (19,6%)	-	-	02 (1,9%)
Necrose asséptica da cabeça do fêmur	-	-	02 (1,8%)	01 (3,2%)	01 (1,4%)	01 (0,95%)
Insuficiência cardíaca congestiva	-	-	18 (16,8%)	-	-	01 (0,95%)
Fenômenos tromboembólicos	02 (4%)	-	13 (12,1%)	-	-	05 (4,8%)
Miopatia	-	10 (14,2%)	08 (7,4%)	-	-	02 (1,9%)
Distúrbio eletrolítico	01 (2%)	07 (10%)	09 (8,4%)	-	-	-
Catarata	02 (4%)	-	04 (3,7%)	01 (3,2%)	02 (2,8%)	01 (0,95%)
Hipertensão	-	05 (7,1%)	04 (3,7%)	2 (6,4%)	12 (16,9%)	10 (9,6%)
Úlcera de córnea	-	-	03 (2,8%)	-	-	-
Erupção acneiforme	-	-	03 (2,8%)	-	-	-
Púrpura	-	03 (4,2%)	02 (1,8%)	-	-	-
Cisto hemorrágico	-	-	02 (1,8%)	-	-	-
Hemorragia	03 (6%)	-	-	-	-	-
Flebíte	-	04 (5,7%)	-	-	-	-
Cólica renal	-	03 (4,2%)	-	-	-	01 (0,95%)
Íleo paralítico	-	01 (1,4%)	-	-	-	-
Pneumopatia	-	-	-	02 (6,4%)	-	-
Amenorréia	-	-	-	01 (3,2%)	-	-

Os nossos resultados basearam-se apenas nos dados referentes aos doentes tratados exclusivamente com corticosteróides (prednisona e/ou triancinolona). Para a comparação dos resultados, agruparam-se dados que foram descritos antes de modo separado, no tópico **Resultados**. Foram agrupados todos os tipos de infecções bacterianas no item infecções.

Os resultados apresentados pelos diversos autores e aqueles obtidos em nossa avaliação variaram muito. A variação ocorreu principalmente nas complicações não quantificáveis por exames laboratoriais ou por exames de imagens. Como se trata de trabalhos retrospectivos, muitos dos dados não estão apresentados em todos eles.

Os efeito *cushing-like* foram, provavelmente, subnotificados em nosso trabalho, assim como a presença de estrias e hiperpigmentação, pois tais dados nem sempre foram valorizados por ocasião do preenchimento do prontuário, no dia da visita clínica. Os valores do item infecções são os mais inconstantes. Esses resultados podem ser decorrentes dos critérios de cada autor; alguns consideraram apenas as infecções cutâneas, enquanto outros incluíram, por exemplo, septicemia (Ryan, 1971).

Os resultados de Lever & White (1963) e Rosemberg (1976) foram muito semelhantes em relação ao índice de mortalidade e às complicações mais comuns, secundárias ao uso de altas doses de corticosteróides. Nos itens perfurações ou úlcera gastrointestinal, diabetes mellitus, alterações neuropsiquiátricas e fratura de vértebras, os resultados foram praticamente idênticos. Em relação aos outros autores e aos nossos resultados, tais

valores foram muito elevados, o que se deve, provavelmente ao uso de altas doses de medicação pelos doentes avaliados por esses autores em relação aos demais.

Observamos que todos os indivíduos avaliados (n=104), com exceção de cinco, receberam prednisona como droga de escolha para o tratamento. No grupo, 48 apresentaram boa resposta à terapia com prednisona.

Entre os doentes que não responderam à prednisona, 39 receberam triancinolona; 18 indivíduos apresentaram melhora clínica quando a prednisona foi substituída por triancinolona. Na maioria das vezes, obteve-se melhora foi obtida mesmo quando a triancinolona foi usada em dose equivalente à dose de prednisona utilizada imediatamente antes da substituição.

Tal resultado poderia ser explicado pela diferença molecular entre as duas substâncias. Sabe-se que a adição de flúor na posição 9α do anel B da molécula de corticosteróide acentua todas as atividades biológicas da droga. Sabe-se também que a triancinolona é um corticosteróide fluorado e a prednisona não apresenta flúor na sua composição química. Entretanto, a triancinolona não é indicada como primeira opção terapêutica no PF em decorrência dos seus maiores efeitos colaterais.

Auad *et al.* (1970), comparam a eficácia terapêutica da triancinolona, betametasona e prednisolona em 141 doentes pênfigo foliáceo. Observam que as respostas excelentes e boas estavam presentes em 82,2% dos

doentes tratados com triancinolona; em 72,7% dos indivíduos que receberam betametasona; em 53,8% dos que receberam prednisolona.

Os doentes com a forma localizada de PF necessitaram receber corticoterapia durante um período maior de tempo para obter melhora, em relação aos doentes com a forma generalizada. Tal fato poderia ser explicado pela menor dose diária de corticosteróide utilizada por doentes com a forma localizada da doença.

Embora 18 doentes tenham apresentado melhora clínica após a substituição da prednisona por triancinolona, vinte indivíduos não obtiveram êxito com essa conduta, e para 19 enfermos foi necessária a introdução das terapias adjuvantes (figura 10, pág. 67).

Dos 104 doentes, 18 se beneficiaram com a associação de corticosteróides tópicos, dapsona, cloroquina, talidomida, tetraciclina e ácido nicotínico ou plasmaferese; porém, dez indivíduos fizeram uso de imunossupressores (figura 10, página 67).

Dentre os dez doentes que iniciaram o tratamento com imunossupressor, nenhum evoluiu para óbito na vigência do mesmo. Um doente (nº 89) evoluiu para óbito dois anos após a suspensão do imunossupressor. Sete doentes apresentaram melhora clínica após a associação do imunossupressor, sem aumento da dose de corticosteróide. Três indivíduos, em quatro ocasiões, não apresentaram melhora enquanto usaram o imunossupressor, embora, em três situações, a droga tenha sido suspensa rapidamente após a introdução, devido às complicações

secundárias à sua utilização. Dadas as suas complicações, o uso dos imunossupressores no PF é indicado apenas em casos refratários ao tratamento convencional.

Dois doentes (n° 19 e n° 61) com a forma eritrodérmica, refratária ao tratamento, não apresentaram resposta positiva, mesmo após a associação dos imunossupressores; foram, então, submetidos ao tratamento com corticosteróide fluorado tópico oclusivo e tiveram melhora clínica.

Seis doentes com lesões persistentes em áreas fotoexpostas receberam cloroquina associada ao corticosteróide e apresentaram melhora clínica das lesões, sem necessidade de aumento da dose de corticosteróide.

Cinco, dentre os seis doentes que evoluíram para óbito, apresentavam a doença há menos de dois anos.

Em todos os seis casos que evoluíram para óbito, a mortalidade esteve associada à septicemia e/ou à broncopneumonia

Entre os 64 doentes em seguimento, 18 estão sem medicação, 14 deles há mais de 12 meses.

O inibidor da enzima de conversão da angiotensina foi responsável pela reativação do PF em um doente, que se apresentava sob controle total da doença há dez meses, e pela piora de outro doente, em controle parcial.

Durante o período avaliado, seis mulheres apresentaram oito gestações. Houve três abortamentos ou perdas fetais (37,5%); todas as

cinco crianças nasceram sem PF. Uma doente do sexo feminino apresentou início da doença dois meses após o parto de uma criança sem PF. Há relato de nascimento de criança com pênfigo foliáceo de mãe com a doença em atividade (Avalos-Díaz, 2000). Na forma endêmica de pênfigo foliáceo, não há relato de nascimentos de crianças acometidas mesmo na vigência de doença materna (Rocha-Alvarez, 1992; Proença *et al.*, 1979).

A padronização de um esquema terapêutico no caso dos pênfigos é uma árdua tarefa, pois a variedade de resposta às diversas modalidades terapêuticas impossibilita-nos a adoção medidas rígidas (Minouni *et al.*, 2003). As condutas terapêuticas no pênfigo foliáceo devem, portanto, obedecer a um padrão básico, para o qual sugerimos a prednisona como a medicação inicial. Em caso de falha terapêutica, a triancinolona seria a segunda droga de escolha.

Um consenso terapêutico no pênfigo foliáceo endêmico seria de grande valia para a abordagem desta enfermidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sugerimos, para estudos futuros, um protocolo para seguimento clínico-laboratorial incluindo dados epidemiológicos, achados clínicos, opções terapêuticas, possíveis complicações, evolução clínica e realização de testes sorológicos, como a imunofluorescência indireta, utilizando subclasses de IgG, e inclusão do teste de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), utilizando desmogleínas recombinantes.

Protocolo de acompanhamento do doente de Pênfigo Foliáceo

Primeira consulta

Data:

I. Identificação:

Nome:

Idade:

Cor:

Sexo:

II. Epidemiologia:

Local de nascimento (cidade e estado):

Procedência atual (cidade e estado):

Visitou área endêmica de Fogo Selvagem? Sim () Não ()

Data

Local

Profissão:

Casos familiares de Fogo Selvagem: Sim () Grau de parentesco Não ()

III. Anamnese

Tempo de doença atual:

Tratamento(s) prévio(s):

Antecedentes pessoais:

Antecedentes familiares:

IV. Exame Físico

A. Dermatológico: colocar as fotos da partes

Envolvimento mucoso: Sim () Local: Não ()

Forma Clínica: Frustra ()

Esfoliativo-bolhosa ()

Eritrodérmica ()

Outra () _____

B. Geral

Peso:

Altura:

Pressão arterial:

IV. Exames Complementares

A. Para confirmação diagnóstica do Pênfigo Foliáceo:

1. Exame histopatológico (data: / / .)

2. Imunofluorescência direta (data:)

- IgG:
- C3:
- IgM:
- IgA:

3. Imunofluorescência indireta (data:)
IgG total (título):

4. ELISA (data)
• Desmogleína 1:
• Desmogleína 3:

B. Exames Gerais:

- 1) Hemograma:
- 2) Glicemia de jejum:
- 3) Urina I
- 4) Protoparasitológico de fezes (três amostras):
- 5) Outros:

Tratamento proposto:

Medicação/dose

Retornos:

Data:

Nome:

Tratamento atual:

Peso:

Pressão arterial:

Evolução clínica:

Avaliação	sim	não	observações
Usou regularmente a medicação			
Novas lesões			
Efeito cushingóide			
Estrias			
Fraqueza muscular			
Erupção acneiforme			
Infecções associadas			
Outros			

Exame físico/dermatológico:

Queixas atuais:

Exames de seguimento

Tratamento proposto:

Medicamento/dose:

Observações:

7 CONCLUSÕES

Frente aos resultados por nós obtidos, podemos concluir o exposto abaixo.

1. A corticoterapia sistêmica representa a principal arma terapêutica no pênfigo foliáceo, tanto na sua forma clássica quanto na sua forma endêmica.
2. Dentre 99 doentes, 48 responderam de forma favorável ao tratamento com prednisona. Entre os doentes prednisona-resistentes ($n=51$), 39 receberam triancinolona e 18 apresentaram melhora clínica quando a prednisona foi substituída pela triancinolona. Portanto, concluímos que a prednisona é a medicação de primeira linha no tratamento do pênfigo foliáceo; triancinolona em doses equivalentes deve ser considerada no caso de falha terapêutica.
3. Os imunossuppressores, em especial a ciclofosfamida, mostraram-se terapêutica de sucesso em alguns casos de pênfigo foliáceo, especialmente quando a redução da dose de corticosteróide foi imperativa; entretanto, apenas 10% dos doentes se fizeram uso dessa terapêutica combinada.

4. A associação de cloroquina ao corticosteróide sistêmico foi eficaz no tratamento das formas localizadas de pênfigo foliáceo, especialmente nos casos de lesões em áreas fotoexpostas.
5. Anti-hipertensivos da classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina devem ser evitados nos doentes de pênfigo foliáceo, uma vez que podem iniciar ou reativar a enfermidade.
6. As complicações encontradas com maior frequência após o uso de corticosteróides foram: parasitoses intestinais (24 em 104 doentes), infecções bacterianas (24 em 104 doentes), infecções virais (17 em 104 doentes), diabetes mellitus (15 em 104 doentes) e hipertensão (dez em 104 doentes).
7. A internação foi necessária em 53,8% dos doentes, sendo que o período médio de permanência hospitalar foi de 62,96 dias. O número de internações variou entre uma e cinco vezes.
8. Houve interrupção espontânea de 37,5% das gestações durante o acompanhamento (três em oito gestações). Cinco gestações culminaram com o nascimento de cinco crianças sadias.
9. Os doentes com pênfigo foliáceo apresentaram redução dos níveis médios dos auto-anticorpos circulantes (de 1:640 para 1:160) após a melhora clínica.

10. A mortalidade encontrada neste estudo foi de 5,7%. Os óbitos foram relacionados com infecção, especialmente com broncopneumonia, em 50% dos casos, e com septicemia, nos 50% restantes.

8 ANEXOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.04.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **185/03**, intitulado: "Evolução clínica, sorológica e terapêutica de doentes de pênfigo foliáceo endêmico do ambulatório de doenças bolhosas auto-imunes do Hospital das Clínicas da USP, no período de 1991 à 2002" apresentado pelo Departamento de DERMATOLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **PROF. DR. EVANDRO ARARIGBÓIA RIVITTI**

Pesquisador(a) Executante: **DRA. LUCI MARI ITO**

CAPPesq, 09 de Abril de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

Anexo I: Dados epidemiológicos e clínicos dos doentes avaliados

	Nome	Sexo	Cor	Idade	Proc.	Tempo (meses)	Forma	Tratamento
1	AAO	M	B	19	SP	60	generalizada	PDN 70/25 dias - PDN 100/3 dias melhora
2	AAS	F	Pd	51	SP	72	localizada	PDN 40 max - mín. 5 mg D/A 2 anos
3	ALMC	M	B	44	SP	24	generalizada	PDN 30 - 20 em 6 meses
4	AFC	M	B	32	SP	24	localizada	PDN 1mg/d/15d - TRC 48 - 12/d em 8 meses
5	AIPA	M	Pd	27	SP	12	generalizada	PDN 1mg/Kg/d regressivo tempo desconhecido
6	ALN	M	Pt	66	BA	8	generalizada	PDN 50/19 d - plasmáf. 11d - TRC 40/d tempo desconhecido
7	AMC	F	Pt	70	?	24	generalizada	PDN 60mg/d - 15 em 2 anos
8	APA	M	Pt	34	SP	48	generalizada	PDN 80/30d - TRC 64/20 regressivo em 6 meses
9	ARFO	F	B	49	SP	72	frustra	PDN 20 - PDN 5mg/d 1ano e 7 meses
10	ASF	M	Pd	62	SP	2	generalizada	PDN 60mg/d por 60d abandonou o tratamento
11	ASSF	M	B	16	CE	36	frustra	PDN 40 não retornou mais
12	BT	M	B	59	?	24	generalizada	PDN 80 - 50 (50 dias) regressivo em 1 ano
13	BMP	F	B	52	SP	4	generalizada	PDN 80 +tetrac.2,0 + ac. Nicotín.1,5 melhora em 60 dias
14	BPS	M	B	65	SP	60	generalizada	PDN 60+DDS 100/60 d - TRC 60mg/d/10d melhora
15	CHD	F	Pt	37	SP	6	eritrodérmica	PDN 30-50-70/17d - TRC 56 - 13 dias melhora
16	DCS	M	B	74	MG	0,5	generalizada	PDN 1mg/kg/d melhora 45 dias
17	DFD	F	Pd	45	SP	2	generalizada	PDN 40-60/ 60d - TRC 48/5d melhora
18	DM	M	B	19	PR	36	eritrodérmica	PDN 1mg/kg/d/37d- TRC 48/d melhora tempo desconhecido/ após 10 m TRC+Enduxan 100
19	DRM	M	B	5	MG	30	eritrodérmica	PDN 20-30/25d-TRC24/16d-Imuran25+PDN30+CEF melhora- PDN+DDS metah.3m
20	DSS	M	B	46	SP	2	generalizada	PDN 80-100/15d - TRC80/35d -assoc.DDS100 melhora 15d(hepatite medic.)
21	EC	F	Pd	16	SP	2	localizada	PDN 1mg/kg/d melhora em 2 meses
22	EFA	M	Pd	16	MG	36	generalizada	PDN 30/3m melhora - recidiva 10m TRC 48 - recidiva após 9m TRC 64 - 28d melhora
23	EFAA	F	Pd	29	SP	29	generalizada	PDN 80-100 56d - PDN80 + DDS 18d melhora
24	EGS	M	Pd	34	SP	12	generalizada	PDN 70/27d - TRC 56/29d melhora
25	EOC	F	B	52	SP	5	generalizada	PDN 60/19d melhora
26	ERS	F	Pd	48	PR	36	generalizada	PDN 0,7mg/kg/d melhora 4 meses
27	ESA	M	B	21	SP	1	generalizada	PDN 80/d/15d - TRC 64/16d - TRC 80+ciclof 150/40d+plasmáf. 6X/ PDN 90/42d mel
28	FCS	M	Pd	50	SP	120	generalizada	PDN 60 melhora em 6 meses
29	FJMS	M	B	17	SP	1,5	generalizada	PDN 70/20d -TRC 64/16d melhora
30	FMAV	F	Pt	53	SP	132	generalizada	TRC 0,5 mg/kg/d 65d melhora

31	GAS	M	Pd	31	SP	24	localizada	Talidomida 100/28d PDN 60/ 29d susp.trat. porque estava melhor
32	GSO	F	B	19	BA	1	eritrodérmica	TRC 48?/após 1 ano TRC64+Imuran150 melhora 1m/ após 11a PDN30/30d melho
33	GTIS	F	Am	56	SP	6	eritrodérmica	Acitretin 30/45d - PDN 70/13d TRC 56/9d melhora
34	IBL	M	B	38	MG	8	generalizada	PDN 80/6m - PDN 80 + cloroquina 250/60d melhora
35	IMM	M	Pd	28	MG	72	generalizada	TRC 16/d melhora em 1 mês
36	JBSS	F	B	18	MG	6	generalizada	PDN 60/d melhora em 27 dias
37	JCA	M	Pd	32	GO	12	localizada	PDN 60/d/melhora 30d - após 2anos recid. TRC 24/d melhora em 1 mês
38	JDP	F	B	9	SP	24	generalizada	PDN 1mg/kg/d/13d - TRC 1mg/kg/d melhora em 7 dias
39	JMO	M	Pd	61	SP	12	eritrodérmica	PDN 100 mg/d melhora em 19 dias
40	JNS	F	?	22	SP/J	48	generalizada	PDN 60 mg/d melhora em 45 dias
41	JSI	F	Pt	67	SP	36	generalizada	PDN 40/48d - TRC 32mg/d melhora em 50 dias
42	LFT	F	Pd	28	MT	192	generalizada	PDN 90/d melhora 14d após 16m recid. PDN 60/d melhora em 30d
43	LMS	M	B	49	SP	2	eritrodérmica	PDN 1mg/kg/d/10d - TRC 72/d/13d - PDN 75/d melhora em 40 dias
44	LRC	F	B	54	SP	24	generalizada	PDN 100 mg/d/27 dias melhora
45	LRLP	M	Pd	14	SP	48	herpetiforme	PDN 60/5meses - TRC 40-48/15meses - PDN 60-25 4meses
46	LS	F	Pd	29	SP	24	frustra	PDN 20/5 meses melhora
47	MAL	M	Pt	50	PR	1	generalizada	PDN 1mg/kg/d/5m - PDN 0,5mg/kg/d/4m nunca usou <0,3mg/kg/d 13 anos tt/o
48	MF	M	Pd	19	SP	12	generalizada	PDN 50mg/d melhora em 45 dias
49	MFS	F	B	54	SP	12	generalizada	PDN 20/5 meses melhora/ recid. Após cir.hérnia de disco(6m) PDN 40
50	MRA	F	Pd	44	MG	24	herpetiforme	PDN 80/35d melhora recid. Após 42 meses PDN 60/21d melhora
51	MGR	F	B	43	SP	24	generalizada	PDN 60/39d melhora/ recid.6m PDN40+SMP melhora 14d recid 8mPDN40-15/38d
52	MHS	F	Pd	35	BA	2	generalizada	PDN 60 melhora em 23 dias
53	MJM	F	Pd	19	MG	12	localizada	TRC 5m - TRC + cloroquina 16m -PDN 9 m(gestante) - TRC+ DDS 2m
54	MLLM	F	B	62	MG	4	generalizada	PDN 1mg/kg aband.tt/o ret. Após 5 anos PND10+DDS 4 m - TRC 8/17meses
55	MLSP	F	B	21	SP	6	localizada	PDN 20 susp. Após 18 meses
56	MMA	F	B	17	MG	12	eritrodérmica	PDN 40 melhora em 27 dias
57	MRI	F	B	60	SP	18	generalizada	PDN 100 melhora em 50 dias
58	MRQ	F	B	12	SP	0,5	generalizada	PDN 1 - 1,5 mg/kg/d 46 dias - TRC 48 mg/d melhora em 19 dias
59	MS	M	Am	51	SP	2	generalizada	PDN 60/7d - TRC 48-64/20 - TRC 80+ciclof 100/7d melhora
60	MVS	M	Pt	54	SP	4	generalizada	PDN 60-90 15dias/ melhora em 20 dias

61	NAF	F	B	11	MG	15	eritrodérmica	PDN1mg/kg22d/TRC32/15d/PDN 40+ciclof.50/60d Cya+PDN40/42d/+CEFmelh 50d
62	NBS	F	Pd	33	SP	12	generalizada	PDN 0,7mg/kg/d regressivo em 22 meses
63	NFT	F	?	25	SP	7	generalizada	PDN 60-80/50d - TRC 64 melhora em 40 dias
64	NRF	M	B	35	MG	12	localizada	PDN 40 aband. Trat. Ret. Após 2 anos PDN 20 aband. Trat. Após 4 meses
65	PG	M	B	82	MS	3	generalizada	PDN 60 melhora em 25 dias
66	RAPS	F	B	27	SP	2	generalizada	PDN 60-40 5meses
67	RF	M	B	81	SP	24	generalizada	PDN 50 melhora em 60 dias
68	RGB	M	B	15	SP	2	generalizada	PDN 60/ 30d - TRC 56 melhora 13 dias
69	RGTC	M	B	13	SP	12	generalizada	PDN 40 melhora em 60 dias
70	RPP	M	Pd	16	MG	6	localizada	PDN 50-20 90 dias
71	RNCS	M	B	58	SP	24	localizada	PDN 20?
72	RSS	F	Pt	10	SP	2	generalizada	PDN 1mg/kg/27 - TRC 36/d/44d - TRC + cloroq 125/13d melhora
73	SAF	M	Pt	22	SP	24	generalizada	PDN 60 melhora 20dias
74	SHA	F	B	34	SP	12	generalizada	PDN 1mg/kg/d - TRC 56 + AZA 100
75	SMS	F	Pd	16	SP	12	localizada	PDN 50 melhora em 60 dias
76	STS	M	Pt	49	SP	24	generalizada	TRC 48/d sempre com medicação
77	TFA	F	B	55	SP	18	generalizada	PDN 60 - 5 em 4 anos
78	TLS	M	Pd	14	SP	12	generalizada	PDN 30/50d PDN 40/20 dias melhora
79	VGf	F	B	24	SP	8	generalizada	PDN60+DDS100,susp DDS após 18 meses/PDN+cloroq. Até hoje
80	WRS	M	Pd	64	SP	5	generalizada	PDN 40-20 14 meses
81	ZAM	F	Pd	69	SP	24	generalizada	PDN 1mg/kg/50d - TRC dose e tempo desconhecidos
82	MJCJ	F	Pt	38	SP	6	generalizada	PDN 1mg/d/45d - TRC 48/d/22dias melhora
83	NCC	F	B	75	SP	3	generalizada	PDN 50 tempo desconhecido
84	PJQ	M	B	42	MG	8	generalizada	PDN 60 19 meses
85	RPA	F	B	56	SP	?	localizada	PDN 50 tempo desconhecido
86	RM	M	B	15	SP	8	generalizada	PDN 55/d/14 dias melhora
87	SS	M	B	77	SP	6	eritrodérmica	PDN 60 tempo desconhecido
88	SPM	M	B	57	SP	6	generalizada	PDN 80/20d - TRC 64/14 dias melhora
89	RMTS	F	Pt	33	MG	6	generalizada	TRC 16+DDS100 - Imuran/enduxan _ TRC 60 +DDS 100/10m-Cya - cloroquina
90	SP	F	B	65	SC	6	herpetiforme	PDN 60 + DDS 100/22d - TRC 72+DDS 100/15 d /pulsoterapia

91	TMG	F	B	75	SP	2	generalizada	TRC 56/90d
92	MAJ	F	B	57	SP J	12	generalizada	PDN 60/d/15d + Enduxan melhora em 30 dias
93	SJS	M	?	62	SP	3	eritrodérmica	PDN 80/10d - TRC 64/16d - PDN 80+AZT 100/7d - PDN 40/2d - TRC 48/20d melhr
94	VAC	F	Pd	34	ES	96	localizada	PDN 20/35d melhora
95	GSS	M	Pd	26	PI	1	generalizada	PDN 70/d/26 dias
96	NFT	F	Pd	25	SP	7	generalizada	PDN 60/80/51d - TRC 64/10 dias melhora
97	DDM	F	Pd	58	SP	12	generalizada	Deflaz.60/9m - PDN 40/30d - PDN 40+cloroquina 250 melhora em 80 dias
98	DRL	F	B	26	SP	0,5	generalizada	PDN 50-80/20d - TRC 64+DDS 50 tempo desconhecido
99	AQO	M	B	74	SP	8	generalizada	PDN 100/2d - TRC 80/25 dias melhora
100	ATS	F	Pd	49	MG	1	generalizada	PDN 80+DDS 100 após 1ano, recid PDN 80/18d TRC64 / PDN 60-40/7 meses
101	ARC	M	Pt	8	MA	60	eritrodérmica	PDN 1mg/kg/d/30d - TRC 24 + DDS100 melhora em 44 dias
102	GM	M	Pd	68	SP	..	generalizada	PDN tempo e dose desconhecidos
103	LJS	F	Pt	78	SP	36	generalizada	PDN 70/ 20 dias melhora
104	MJCS	F	Pd	40	AI	48	generalizada	PDN 80 melhora em 15 dias

Protocolo de Pênfigo Foliáceo

	Nome	Dç. Prévia	Complicações	IFI (A)	IFI (D)	Recidiva	Tempo total (meses)
1	AAO	***	EVK	^1:5120	^1:1280	***	30
2	AAS	***	***	^1:40	^1:320	***	90
3	ALMC	***	***	***	***	?	6 aband. 98
4	AFC	***	asc./strong/ancilos/entam.	neg.	^1:160	36m (generalizado)	336
5	AIPA	***	***	^1?1280	^1:160	***	42
6	ALN	HAS/ esquistoss.	DM	^1:1280	^1:2560	19 m (generalizado)	72
7	AMC	DM/def.FVIII,cistos hep.	Pneumonia	^1:80	^1:5120	***	96 óbito 98
8	APA	pangastrite crônica	ascariíase	^1:5120	^1:40	***	30
9	ARFO	***	HAS	^1:640	***	***	21
10	ASF	***	***	^1:640	***	?	2
11	ASSF	***	***	^1/160	***	***	1 consulta
12	BT	gota	***	^1:1280	***	***	72
13	BMP	DM/HAS	***	neg.	^1/2560	lesões após vasopril	84
14	BPS	***	EP sulfa/DM	^1:5120	^1:640	15 meses(localizadas)	18
15	CHD	strong./ S. mansoni	EVK/DM/osteoporose	^1:2560	^1:2560	24 meses(generalizad.)	60
16	DCS	dç coron./HAS/CA prost	DM	^1:320	***	s/ lesões há 4 anos	60
17	DFD	HAS	***	^1:2560	^1:80		96
18	DM	***	osteoporose	***	^1:320	10meses (generalizado)	60
19	DRM	***	HAS	^1:40960	^1:160	sempre c/lesões local.	60
20	DSS	HAS/ascaris	erup. Acn/pancolite/osteop	^1:2560	***	s/lesões há 7 meses	12
21	EC	***	***	^1:2560	^1;1280	?	3 aband.01
22	EFA	esquist./áscaris	***	^1:5120	^1:1280		72
23	EFAA	obesidade/HAS	DM	^1:1280	^1:1280	***	48
24	EGS	S. mansoni	***	^1:5120	^1:320	***	30
25	EOC	erisipela	depressão	^1:2560	^1/320	***	36
26	ERS	***	***	^1:2560	^1:2560	?	6 aband. 00
27	ESA	***	DM/miosite/hep/P.carinii	^1:320	^1:160	***	60
28	FCS	TU gástrico/Dç Chron	***	^1:80	^1:40	***	78 aband. 97
29	FJMS	***	erup. Acn/estrias/cushing	^1:640	^1/20	3 anos (localiz.)	84
30	FMAV	***	HAS	^1/320	^1/640	3 anos (localiz.)	144

31	GAS	***	***	neg.	?	?	6 aband. 97
32	GSO	***	aum. Enz. Hepáticas	***	^1/160	11 anos	240 aban.99
33	GTIS	Psoríase	HAS	^1/2560	^1/160	***	12
34	IBL	***	hipotireoidismo	^1/1280	^1/2560	***	18
35	IMM	***	***	^1/2560	^1/40	***	12 aband 94
36	JBSS	***	2 abortos 18/24 sem.	^1/160	^1/40	5anos, s/med.há 4anos	156
37	JCA	***	***	^1/160	***	2 anos	36 aband 98
38	JDP	***	estrias/cushing	^1/640	^1/320	***	12
39	JMO	***	EVK	^1/640	***	?	18 aband 98
40	JNS	***	***	***	neg.	***	144
41	JSI	HAS/DM/TEP	***	^1/1280	^1/160	***	36
42	LFT	***	escabiose	^1/40	^1/640	16 meses	144
43	LMS	***	EVK	^1/5120	^1/320	1ano	18
44	LRC	HAS	DM	^1/5120	neg.	2a6m após inib. ECA	36
45	LRLP	***	***	^1/2560	^1/320	neg. após 1 ano	48 aband 01
46	LS	LES/HAS	***	^1/320	neg.	?	12 aband 95
47	MAL	Sífilis	HAS/DM/erisipela	^1/160	^1/5120	nunca ficou s/ lesões	156
48	MF	***	erupção acneiforme	^1/1280	^1/320	***	16
49	MFS	***	***	^1/640	^1/160	***	33
50	MRA	***	HAS/ ceratite herpética	^1/2560	^1/160	42m s/lesões há 56m	96
51	MGR	HAS	hipotireoidismo	^1/1280	^1/320	nunca ficou s/ lesões	84
52	MHS	***	bulboduodenite erosiva	^1/1280	?	?	11aband 95
53	MJM	ancilostomose	***	^1/1280	^1/160	nunca ficou s/ lesões	60
54	MLLM	HAS	***	^1/2560	^1/160	s/ lesões há 6 meses	84
55	MLSP	T.saginata	dermatocompulsão	^1/160	neg.	s/lesões há 5 anos	96
56	MMA	ascaris/ancilos/giardia	***	^1/640	neg.	s/lesões há 6 anos	84
57	MRI	HAS	DM	***	***	?	7 aband 00
58	MRQ	ancilos/giardia	cushing	^1/640	1/160	16m, s/med há 3a	84
59	MS	DM/ giardia	***	^1/2560	neg.	neg. após 2a	48
60	MVS	glaucoma	EVK/úlcera bulbar	^1/2560	^1/2560	nunca ficou s/ lesões	30

61	NAF	ancilost/estrong.	HAS/DM	^1/40960	^1/640	***	60
62	NBS	S. mansoni	gastrite	^1/80	^1/80	***	60
63	NFT	***	***	^1/640	***	30 meses	56
64	NRF	***	***	^1/20	***	?	24 aband 94
65	PG	HAS	proteólise muscular	^1/5120	neg.	?	17 aband 97
66	RAPS	***	***	^1/640	^1/160	?	6 aband 96
67	RF	***	***	neg.	***	?	18 aband 95
68	RGB	***	erupção acneiforme	^1/5120	^1/2560	?	6 aband 00
69	RGCT	***	Policitemia Vera	1/320	^1/40	?	24 aband 96
70	RPP	ancilost/estrong.	***	^1/40	neg.	s/lesões 91-00	132 aband 00
71	RNCS	HAS	***	^1/20	^1/320	7 anos	128
72	RSS	strongiloides/giardia	***	neg.	^1/80	s/lesões há 7 anos	180
73	SAF	***	erup.acneif./epigastralgia	^1/2560	neg.	?	16 aband 01
74	SHA	***	psicose/herpes simp/cand	^1/160	^1/1280	nunca ficou s/ lesões	72
75	SMS	***	***	^1/80	neg.	***	60
76	STS	***	HAS/strongiloides	neg.	^1/1280	nunca ficou s/ lesões	192
77	TFA	HAS/ascar/tricocef/anc	***	^1/640	***	?	48 aband 01
78	TLS	***	***	^1/1280	^1/160	***	9 aband 01
79	VGF	enterobius vermicularis	oxiurus	^1/320	neg.	nunca ficou s/ lesões	36
80	WRS	HAS/AVC	***	^1/40	^1/20	?	16 aband 94
81	ZAM	***	DM	^1/10240	^1/160	nunca ficou s/ lesões	24
82	MJCJ	Ca mama	EVK/meta pulm/BCP	^1/320	***	?	3 aband.01
83	NCC	***	pseudomona/HAS/IRA	^1/2560	***	***	1 óbito
84	PJQ	giardia	***	^1/80	^1/640	29meses generalizado	33 aband 95
85	RPA	***	***	***	neg.	***	144
86	RM	***	***	^1/640	^1/80	?	24 aband 94
87	SS	monil.oral/Alzheimer	BCP intrahospitalar	***	***	***	18d óbito
88	SPM	***	***	^1/640	neg.	***	24
89	RMTS	***	hep.med./otite med./sepsis	^1/5120	^1/20	nunca ficou s/ lesões	72 óbito
90	SP	epilepsia	DM/HAS/endocardite/p.car	^1/1250	^1/320	nunca ficou s/ lesões	9 óbito

91	TMG	***	DM/ICC/BCP/EVK/IAM	^1/1280	***	nunca ficou s/ lesões	108 aban 98
92	MAJ	HAS	EVK/osteoporose	^1/640	^1/80	nunca ficou s/ lesões	132
93	SJS	HAS	EVK/DM	^1/5120	^1/2560	***	4
94	VAC	escabiose/ancilostom.	***	^1/640	^1/1280	nunca ficou s/ lesões	18
95	GSS	***	***	^1/2560	***	***	4
96	NFT	***	***	^1/640	***	2a s/med localizado	56
97	DDM	Psoríase	***	***	^1/1280	nunca ficou s/ lesões	17
98	DRL	epilepsia	***	***	***	***	2
99	AQO	moniliase oral	PNP perif./criptococose p	^1/1280	^1/80	?	3 aband 97
100	ATS	***	TVP/PNP perif./TEP/BCP	***	***	nunca ficou s/ lesões	30
101	ARC	***	HAS	^1/5120	***	?	9 aband 00
102	GM	DM/HAS	BCP intrahospitalar	***	***	***	34d óbito
103	LJS	DM/HAS	***	^1/160	neg.	***	12
104	MJCS	estrong./entameba	***	***	***	nunca ficou s/ lesões	9

9 REFERÊNCIAS*

* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:221-8.

Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, Shimizu N, Nishikawa T. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol*. 1995;104:895-901.

Aoki V. *Avaliação da técnica da imunoprecipitação com a desmogleína 1 recombinante em população de risco pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.

Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, Hans-Filho G, Eaton DP, Warren SJP, Ning L, Hilario J, Hoffmann RG, Diaz LA, Cooperative Group for Fogo Selvagem Research Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Invest Dermatol Symp*. 2004;9:34-40.

Auad A. *Pênfigo Foliáceo Sul-Americano no Estado de Goiás* [tese livre-docência], Goiânia: Instituto de Patologia Tropical, Universidade Federal de Goiás; 1971.

Auad A, Castro RM, Fraga S, Furtado TA, Rossi DM, Rivitti EA, Sampaio SAP. The treatment of Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Int J Dermatol*. 1970;09:130-6.

Avaloz-Díaz E, Olague-Marchan M, López-Swidorski A, Herrera-Esparza R, Díaz LA. Transplacental passage of maternal pemphigus foliaceus autoantibodies induces neonatal pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1130-4.

Azulay RD. Brazilian pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol*. 1982;21:122-24.

Beutner EH, Prigenzi LS, Hale W, Leme CA, Bier O. Immunofluorescent studies of autoantibodies to intercellular areas of epithelia in Brazilian pemphigus foliaceus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967;127:81-6.

Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KJ, King IA, Koch PJ, Magee AI, Rees DA, Stanley JR, Steinberg MS. Nomenclature of the desmosomal cadherins. *J Cell Biol*. 1993;121:481-83.

Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol*. 1984;120:941-51.

Calvanico NJ, Martins CR, Diaz LA. Characterization of pemphigus foliaceus antigen from human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1991;96:815-21.

Crosby DL, Diaz LA. Endemic pemphigus foliaceus – Fogo Selvagem. *Dermatol Clin*. 1993;12:435-62.

Diaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, Almeida FA, Castro RM, Macca ML, Lavrado C, Hans Filho G, Borges P, Minelli L, Empinotti JC, Friedman H, Campbell I, Labib RS, Anhalt GJ. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) – I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol*. 1989a;20:657-69.

Diaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, Almeida FA, Castro RM, Macca ML, Lavrado C, Hans Filho G, Borges P, Chaul A, Minelli L, Empinotti JC, Friedman H, Campbell I, Labib RS, Anhalt GJ. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol*. 1989b;92:4-12.

Eaton DP, Diaz LA, Hans-Filho G, Santos V, Aoki V, Friedman H, Rivitti EA, Sampaio SAP, Gottlieb MS, Giudice GJ, Lopez A, Cupp EW. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research Comparison of black fly species (diptera: simuliidae) on an Amerindian reservation with a high

prevalence of fogo selvagem to neighboring disease-free sites in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *J Med Entomol.* 1998;35(2):120-31.

Fernandes NC, Perez M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus experience with 71 patients over a 20 year period. *Rev Int Med Trop S Paulo.* 2001;43(1):33-6.

Friedman H, Campbell IT, Rocha-Alvares R, Diaz LA, Castro RM, Roitman I, Parreiras RM, Raick AN. Imunofluorescência indireta no pênfigo foliáceo endêmico. Contribuição para sua padronização. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1989;31(3):158-68.

Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, Ferrari I, Coimbra CEA, Moraes JR, Flowers NM, Stastny P, Fernandez-Vinã M, Olague-Alcala M, Diaz LA. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:949-56.

Gallant C, Kenny MB. Oral glucocorticoids and their complications A review. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:161-77.

Haynes Jr. RC. Glicocorticóides. In: Goodman GA, Rall TW, Nites AR, Taylor P. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p.951-72.

Hans-Filho G, Aoki V, Rivitti E, Eaton DP, Mong SL, Diaz LA. The cooperative Group on Fogo Selvagem Research Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem)-1998. *Clin Dermatol.* 1999;17:225-35.

Hans-Filho G, Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SAP, Friedman H, Moraes JR, Moraes ME, Eaton DP, Lopez AL, Hoffman RG, Fairley JA, Giudice GJ, Diaz LA. and the Cooperative Group on Fogo Selvagem Research An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol.* 1996;107:68-75.

Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2000;136:868-72.

Kalayciyan A, Engin B, Serdaroglu S, Mat C, Aydemir EH, Kotogyan A. A retrospective analysis of patients with pemphigus vulgaris associated with pregnancy. *Br J Dermatol*. 2002;147:396-7.

Kawashita MY, Tsai K, Santi CG, Maruta CW, Aoki V, Rivitti EA. Mycophenolate mofetil as adjuvant therapy of classic and endemic pemphigus foliaceus. (*in press*)

Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:752-7.

Lever WF, White H. Treatment of pemphigus with corticosteroids – Results obtained in 46 patients over a period of 11 year. *Arch Dermatol*. 1963;87:52-66.

Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SAP, Rivitti EA, Friedman H, Martins CR, Sanchez Jr JA, Cunha PR, Hoffmann RG, Diaz LA. e The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Invest Dermatol*. 1992;98:847-50.

Martins-Castro R, Proença N, Salles-Gomes LF. On the association of some dermatoses with south american pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol*. 1974;13:271-5.

Martins-Castro R, Takahashi MDF. Pênfigo foliáceo endêmico na infância – estudo evolutivo. *An Bras Dermatol*. 1986;61(2):59-61.

Minelli L. Estudo Epidemiológico do Pênfigo Foliáceo Sul-Americano no Estado do Paraná (Brasil). *An Bras Dermatol*. 1985;60(5):319-26.

Minouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt G. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1059-62.

Mong-Shang L, Ghang-Ling F, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Moraes JR, Moraes ME, Lazzaro AM, Giudice GJ, Stastny P, Diaz LA. Desmoglein-1-specific T lymphocytes from patients endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Clin Invest*. 2000;105(2):207-13.

Moraes ME, Fernandez-Viana M, Lazaro A, Diaz LA, Hans-Filho G, Friedman H, Rivitti E, Aoki V, Stastny P, Moraes JR. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens* 1997;49:35-40.

Morini JP, Joamaa B, Gorgi Y, Saguem MH, Nourira R, Rougeau JC, Revuz J. Pemphigus foliaceus in young woman – An endemic focus in the sousse area of Tunísia. *Arch Dermatol*. 1993;129:69-73.

Ning L, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA. The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Exp Med*. 2003;197:1501-10.

Penneys NS, Eaglstein WH, Frost P. Management of pemphigus with gold compounds: A long term follow-up report *Arch Dermatol*. 1976;112:185-7.

Perry HO. Pemphigus foliaceus. *Arch. Dermatol*. 1961;83:106-24.

Proença NG, Campos JA. Importância do seguimento ambulatorial na redução da letalidade do pênfigo foliáceo sul-americano. *An Bras Dermatol*. 1972;47:47-51.

Proença NG, Proença YM, Guedes M. Gravidez em doentes de pênfigo foliáceo sul-americano (fogo selvagem). *An Bras Dermatol*. 1979;54:239-44.

Proença NG, Rivitti EA. Antiephitelial antibodies in Brazilian pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol*. 1977;16:799-806.

Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens a 5-year study. *Int J Dermatol*. 1990;29:363-7.

Rivitti EA. *Eletroforese, imunoeletroforese, antiestreptolisina O e anticorpos antiepitélio no pênfigo foliáceo Sul-americano. Estudo evolutivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1972.

Rivitti EA, Camargo ME, Castro RM, Sampaio SAP. Use of methotrexate to treat pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol*. 1973;12:119-22.

Rivitti E, Proença N. Anticorpos antiepitélio no pênfigo foliáceo brasileiro. *An Brasil Dermatol*. 1975;50:65-82.

Rocha-Alvarez R, Friedman H, Campbell TI, Souza-Aguiar L, Martins-Castro L, Diaz LA. Pregnant women with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) give birth to disease-free babies *J Invest Dermatol*. 1992;99:78-82.

Rock B, Castro RM, Theofilopoulos AN, Baldera RS, Anhalt GJ, Labib RS, Futamura S, Rivitti EA. The patogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *N Engl J Med*. 1989;320:1463-69.

Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SAP, Castro RM, Labib RS, Takahashi Y, Patel H, Anhalt GJ. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol*. 1985;85:538-41.

Roscoe JT, Naylor PH, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Goldestein AL, Sampaio SAP, Anhalt GJ. Elevated thymosin alpha I levels in Brazilian pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*. 1986;115:147-50.

Rosemberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus - A 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol*. 1976;112:962-70.

Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy – The ‘big shot’ revisited. *Arch Dermatol*. 1996;132:1499-502.

Ryan JG. Pemphigus – A 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol*. 1971;104:14-20.

Sampaio SAP, Rivitti EA, Aoki V, Diaz LA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus or fogo selvagem (Wire Fire). *Dermatol Clin*. 1994;12:765-75.

Santi CG, Maruta CW, Aoki V, Sotto MN, Rivitti EA, Diaz LA and the Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:34-40.

Squiquera HL, Diaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, Lavrado C, Borges P, Friedman H, Labib RS, Anhalt GJ, The Cooperative Group for Fogo Selvagem Research. Serologic abnormalities in patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem), their relatives, and normal donors from endemic and non-endemic areas of Brazil. *J Invest Dermatol*. 1998;91:189-91.

Stanley JR, Klaus-Klovtnun V, Sampaio SAP. Antigenic specificity of fogo selvagem autoantibodies is similar to north american pemphigus foliaceus and distinct from pemphigus vulgaris autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 1986;87:197-201.

Talhari S, Fernandes G, Alecrim WD. Pênfigo foliáceo sul-americano no estado do Amazonas – Estudo de 10 casos. *An Bras Dermatol*. 1975;50:49-52.

Tóth GG, Jonkman MF. Terapy of pemphigus. *Clin Dermatol*. 2001;19:761-7.

Tur E, Brenner S. The role of the water system as an exogenous fator in pemphigus. *Int J Dermatol*. 1997;36:810-6.

Wanke NCF, Silva MM, Brandão MG, Maceira J. Tratamento de pênfigos – Revisão de 31 casos. *An Bras Dermatol*. 1990;65(3):199-222.

Warren SJP, Arteaga LA, Rivitti EA, Aoki V, Hans-Filho G, Qaqish BF, Lin MS, Giudice GJ, Diaz LA. The role of subclass switching in the patogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol*. 2003;120:104-8.

Warren SJP, Mong-Shang L, Giudice GJ, Hoffmann RG, Hans-Filho G, Aoki V, Rivitti EA, Santos V, Diaz LA. and the Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *N Eng J Med*. 2000;343:23-30.

Wolverton SE, Wilkin JK. *Systemic drugs for skin diseases*. Philadelphia: Saunders; 1991.

Xiang D, Aoki V, Mascaro Jr JM, Lopez-Swidorski A, Diaz LA, Farley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*. 1997;109:592-6.