

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
SAÚDE E DESENVOLVIMENTO DA REGIÃO CENTRO OESTE**

GERSON TREVILATO

**DINÂMICA DA PROTEÍNA C REATIVA E DA IMUNOGLOBULINA E TOTAL
EM PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO**

**CAMPO GRANDE
2017**

GERSON TREVILATO

**DINÂMICA DA PROTEÍNA C REATIVA E DA IMUNOGLOBULINA E TOTAL
EM PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO**

Dissertação apresentada para obtenção do
título de Mestre pela Universidade Federal
de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Programa de Pós Graduação em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-Oeste

Linha de pesquisa: Doenças emergentes,
reemergentes e negligenciadas na Região
Centro-Oeste

Orientador : Prof. Dr. Günter Hans Filho

Coorientador : Prof. Dr. Albert S. de Souza.

CAMPO GRANDE

2017

GERSON TREVILATO

**DINÂMICA DA PROTEÍNA C REATIVA E DA IMUNOGLOBULINA E TOTAL
EM PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO**

Dissertação apresentada para obtenção do
título de Mestre pela Universidade Federal
de Mato Grosso do Sul (UFMS)
Programa de Pós Graduação em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
Linha de pesquisa: Doenças emergentes,
reemergentes e negligenciadas na Região
Centro-Oeste
Orientador : Prof. Dr. Günter Hans Filho
Coorientador : Prof. Dr. Albert S. de Souza.

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o

conceito **APROVADO**

Campo Grande, 08 de dezembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA	NOTA/CONCEITO
Dr. Gunter Hans Filho (Presidente da Banca)	APROVADO
Dra. Anamaria Paniago (Membro da Banca)	APROVADO
Dr. Jorge João Chacha (Membro da Banca)	APROVADO
Dr. Paulo de Tarso Miler (Suplente)	

DEDICATÓRIA

Ao PAI CELESTE, que dá sabedoria aos sábios e conhecimento aos entendidos, ELE que revela o profundo e o escondido; e conhece o que está em trevas, e com quem mora a luz (Daniel 2:22 e 23), ÀQUELE que me concedeu uma família amorosa e apoiadora.

À minha amável esposa Elizandra, companheira de sonhos e projetos, fonte de constante estímulo, pacienciosa e encorajadora ao longo da nossa caminhada conjunta.

Aos meus queridos filhos Graziella e Giancarlo, que participaram de forma direta e ativa na construção deste projeto de longa data, e a pequerrucha Giovanna pelo estímulo diário.

À mana Denilse e a minha mãe Ligia, que se engajaram de forma prática me auxiliando nesta labuta.

Aos demais familiares, pelo apoio, estímulo e orações.

HOMENAGEM ESPECIAL

*Ao meu Pai Dermatológico,
saudoso Prof. Raymundo Martins Castro,
mestre por excelência, formando e ensinando,
por palavras e pelo exemplo, como médico, professor e amigo,
viveu como um justo, e morreu como um herói, procurando salvar vidas.*

Aos meus padrinhos dermatológicos,

*Dr. Carlos Lavrado, o primeiro dermatologista com quem convivi
de forma mais estreita, sempre disposto a compartilhar os seus conhecimentos;*

*Prof. Dr. Gunter Hans Filho, primeiramente meu professor durante a graduação,
depois meu socorro durante a atuação como dermatologista aspirante,
durante o serviço militar, e agora como meu orientador,
pelo estímulo em cada momento de supervisão, e
pelo excepcional nível de informações intercambiado
durante a realização deste trabalho científico.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Aos diretores que ao longo da história do Hospital Adventista do Pênfigo fizeram o seu melhor para manter viva esta instituição que tem ajudado a tantas vítimas desta doença terrível.

Em especial àqueles que conheci enquanto ainda diretores, Dr. João Cristovão Xavier Fonseca, que me acolheu na instituição ainda como acadêmico, e ao lado de quem participei da minha primeira cirurgia; Dr. João Kiefer Filho, companheiro de Hospital Adventista do Pênfigo e de Clínica Adventista de Porto Alegre, numa convivência riquíssima em aprendizado e amizade durante 26 anos de vida acadêmica e médica; Dr. Hélnio Nogueira, primeiramente nosso brilhante mentor clínico, e posteriormente diretor preocupado em estimular a atualização médica; Drs. Márcio Cley Fernandes dos Reis e William Joubert dos Santos, que com visão supra institucional, apoiaram e estimularam a realização deste projeto.

Aos demais membros do quarteto diretivo atual, Dr. Marcello Niek, Pierre Damásio e Bruno Rocha, que com sacrifício e esforço, nesta reta final, assumiram muitas responsabilidades para que este projeto se completasse.

AGRADECIMENTOS

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza, parte da história viva do Hospital Adventista do Pênfigo, sendo neto do fundador da instituição, profissional da mais alta competência, a quem tive a tranquilidade de encaminhar pacientes quando juntos militamos juntos na área assistencial do hospital na década de 90, professor extremamente didático, de uma paciência proverbial, cujas atiladas orientações fizeram a diferença em momentos cruciais deste projeto, e cuja habilidade estatística norteou a concatenação dos dados obtidos.

À Faculdade de Medicina da UFMS, instituição que tive o orgulho de ter como base da minha formação médica, e que com orgulho também tenho agora em sequência na realização do mestrado.

Aos professores do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina, (atual UNIFESP) que compartilharam conhecimentos e vivências, com ênfase especial ao Dr. Sérgio Yamada, sereno e prático no dia a dia, ao orientar diagnósticos e condutas; e ao Dr. Fernando de Almeida penfigólogo que me estimulou desde a entrevista de admissão na especialização.

Aos colegas de formação dermatológica, tanto os que me tutoriaram e mentoriaram, Dr. Luís Fernando Uribe, Dra. Adriana Porro, Dra. Ellen Mar, Dra. Sandra Hugenyner, como às colegas com quem mais convivi, Dra. Nina Jurgenson, Dra. Rosana Gadelia, Dra. Cláudia Escaleira, minha gratidão pelo carinho e estimulante convivência durante os anos na UNIFESP, que recordo com saudade.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste pelos conhecimentos transmitidos.

Aos membros da área administrativa do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, e do Comitê de Ética, que com paciência e gentileza, responderam a tantas dúvidas, compartilharam dicas e nos ajudaram nos meandros dos papéis e formulários a preencher, nomeadamente a Sra. Áurea, a Sra. Evelyn e o Sr. Ademir Jr. .

Aos queridos companheiros do mestrado, com os quais compartilhamos informações, experiências, aprendizados, em momentos agradáveis e joviais.

Ao Dr. Alfredo Marquart, um dos bravos pioneiros diretores do Hospital Adventista do Pênfigo, a quem conheci já como colega dermatologista, que coordenou e manteve com denodo e galhardia o funcionamento do Departamento de Dermatologia do hospital por tantos anos.

À Dra. Gabriely Sacht, competente colega, com a qual convivemos durante a sua brilhante trajetória como residente do Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário da FAMED/UFMS, e que gentilmente nos substituiu no ambulatório de pênfigo do HAP, nos últimos e cruciais meses do término de coleta de dados e redação da dissertação.

Ao Dr. Cleber Azevedo, com quem começamos em 2013, a pesquisa sobre anti-histamínicos, embrião do núcleo de padronização dermatológica, que com a evolução ao longo do tempo tornou possível esta pesquisa.

À Dra. Maria das Graças Spengler, atuante imunologista e dermatologista, pelo apoio nos aspectos relacionados à IgE, tanto na seleção da bibliografia como na revisão do texto.

Aos demais colegas médicos do Hospital Adventista do Pênfigo, incentivadores na realização do mestrado, colaborando com sugestões e apoio.

Ao competente grupo de colaboradores do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital Adventista do Pênfigo, na pessoa da Sra. Marley Pereira e da Sra. Gilda Diniz, que aturam na recuperação das dezenas de prontuários extraviados na mudança de sede do ambulatório SUS, e nos aspectos burocráticos.

À Assistente Social do Hospital Adventista do Pênfigo, Sra. Stephany Carvalho, que além de tratar os pacientes com carinho, competência e profissionalismo, conduziu de forma exemplar as entrevistas para obtenção dos dados demográficos adicionais, não constantes na folha padrão de atendimento da instituição.

Aos enfermeiros Sergio Valle, Grassyelly Gusmão, e a secretária Zelita Medina, pelo apoio logístico durante o meu afastamento para redação da dissertação.

Ao amigo Ronaldo Silveira pelo apoio com planilhas na elaboração da dissertação, e com a logística de apoio durante o meu afastamento.

Às colaboradoras do posto de atendimento laboratorial no Hospital Adventista do Pênfigo, Sra. Alessandra Valentim e Srta. Andressa Jahn, fundamentais na obtenção das segundas vias de centenas de exames extraviados.

Ao meu dileto primo Nelson Toledo Junior, competente professor, revisor do abstract e dos termos em inglês.

Aos demais amigos e colaboradores, de ambas as instituições hospitalares, que de alguma forma atuaram como auxiliares e facilitadores, nos diversos aspectos envolvidos neste projeto.

*O homem que encontra a sabedoria e descobre a verdade é um homem feliz!
A sabedoria produz muito mais benefícios do que o ouro ou a prata mais finos.
Ela vale mais do que pedras preciosas; não existe nada neste mundo
que valha tanto quanto ela. Veja o que ela oferece ao homem!
Uma vida longa e tranquila, riquezas e honras,
Prazer e paz por onde quer que o homem vá.
A sabedoria é como uma árvore cujos frutos dão vida a quem come;
feliz é a pessoa que sempre come esses frutos!*

*Provérbios de Salomão - Capítulo 3, versículos de 13 a 18
(versão Bíblia Viva)*

RESUMO

TREVILATO, G. *Dinâmica da Proteína C Reativa e da Imunoglobulina E total em pacientes portadores de pênfigo foliáceo endêmico*. [dissertação] Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), no Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, 2017.

INTRODUÇÃO: O pênfigo foliáceo endêmico (PFE), doença bolhosa autoimune, que preserva mucosas, prevalente na região Centro-Oeste e Norte do Brasil, está conectado a fator ambiental que envolve exposição a picadas de inseto. Reações às picadas de insetos estão relacionadas com respostas por meio de imunoglobulina E (IgE). Nas fases mais agudas do PFE ocorrem respostas inflamatórias frequentes e intensas, exprimível por meio de vários mediadores, entre os quais a proteína C reativa (PCR). **OBJETIVOS:** Verificar a dinâmica da IgE total e da PCR no PFE. **MÉTODOS:** Estudo quantitativo, retrospectivo, não pareado, com amostragem não probabilística por julgamento, avaliando prontuários de pacientes do Hospital Adventista do Pênfigo, no período de julho de 2014 a agosto de 2017, selecionando 52 casos avaliados em quatro momentos evolutivos contendo os dados de escores clínicos, IgE e PCR, cotejando-os com questionário demográfico e submetendo-os à análise estatística. **RESULTADOS:** 1 - Houve significância pelo teste de Mann-Whitney ($p=0,009$) na comparação quantitativa dos escores clínicos e da IgE total, no primeiro momento das quatro avaliações. 2 - Na análise qualitativa entre os escores clínicos e a porcentagem de resultados alterados da IgE, houve significância pelo teste exato de Fisher ($p=0,001$). 3- Nos resultados da PCR houve incongruência entre os escores clínicos e os dados laboratoriais. 4- Adicionalmente a PCR apresentou irregularidade dos dados porcentuais. **CONCLUSÕES:** Este trabalho abre possibilidades adicionais no uso da dinâmica da IgE no seguimento clínico dos casos de PFE. São necessários subsequentes estudos multicêntricos, prospectivos, para validar o potencial do uso das dosagens da IgE, obtidas de forma seriada, no acompanhamento da gravidade e evolução da doença. A dosagem seriada da PCR neste estudo apresentou resultados incongruentes com a evolução clínica. São necessários estudos adicionais para reavaliação do uso deste exame no PFE.

DESCRITORES: 1. HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO. 2. ESTUDO RETROSPECTIVO. 3. IMUNOGLOBULINA E (IgE). 4. PROTEÍNA C REATIVA (PCR). 5. PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO.

ABSTRACT

TREVILATO, G. Dynamics of C Reactive Protein and total Immunoglobulin E in patients with endemic pemphigus foliaceus. [dissertation] Campo Grande: Federal University of Mato Grosso do Sul (FUMS), in the Postgraduate Program in Health and Development in the Center-West Region, 2017.

INTRODUCTION: Endemic pemphigus foliaceus (EPF), autoimmune bullous disease that preserves mucous membranes, prevalent in the Midwest and Northern Brazil, is connected to an environmental factor that involves exposure to insect bites. Reactions to insect bites are related to responses through immunoglobulin E (IgE). In the acute phases of EPF, frequent and intense inflammatory responses occur, which can be expressed through several mediators, including C-reactive protein (CRP). **OBJECTIVES:** To verify the dynamics of total IgE and CRP in EPF. **METHODS:** A quantitative, retrospective, non-paired study with non-probabilistic sampling by trial, evaluating patient charts of the Hospital Adventista do Pênfigo, from July 2014 to August 2017, selecting 52 cases evaluated in four evolutionary moments containing the data of clinical scores, IgE, and CRP, comparing them with a demographic questionnaire and subjecting them to statistical analysis. **RESULTS:** 1 - There was significance in the Mann-Whitney test ($p = 0.009$) in the quantitative comparison of the clinical scores and the total IgE, at the first moment of the four evaluations. 2 - In the qualitative analysis between the clinical scores and the percentage of altered IgE results, there was significance by Fisher's exact test ($p = 0.001$). 3 - In the CRP results there was incongruence between the clinical scores and the laboratory data. 4 - Additionally, the CRP presented irregularity of the percentage data. **CONCLUSIONS:** This study opens up additional possibilities in the use of IgE dynamics in the clinical follow-up of EPF cases. Further, multicenter, prospective studies are needed to validate the potential of the use of IgE dosages, obtained serially, in the monitoring of disease severity and evolution. The serial dose of CRP in this study presented incongruent results with the clinical evolution. Additional studies are required to re-evaluate the use of this test in EPF.

KEYWORDS: 1. HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO. 2. RETROSPECTIVE STUDY. 3. IMMUNOGLOBULIN E (IgE). 4. C-REACTIVE PROTEIN (CRP). 5. ENDEMIC PEMPHIGUS FOLIACEUS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos estágios e escores clínicos usados para avaliação dos pacientes de pênfigo foliáceo endêmico no Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS.....	36
TABELA 2 - Porcentual e frequência de dados de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico, segundo características demográficas e clínicas - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017... ..	42
TABELA 3 - Dados demográficos de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017	43 a 45
TABELA 4 - Resultado porcentual médio da imunoglobulina E de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico comparado às demais variáveis demográficas - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.....	46
TABELA 5 - Dados clínicos e laboratoriais de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017	47 a 49
TABELA 6 - Resultado estatístico descritivo dos valores de prednisona em mg, de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.....	50
TABELA 7 - Resultado estatístico descritivo dos valores de imunoglobulina E (%) de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.....	51
TABELA 8 - Resultado estatístico descritivo do porcentual de ocorrência de alterações da PCR de 52 pacientes com PFE para os diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - HAP - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017	53

TABELA 9 - Resultado estatístico descritivo da porcentagem da imunoglobulina E TOTAL e da proteína C reativa classificadas entre normal e alterado, de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico, no conjunto de todas as 208 avaliações clínicas agrupadas - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 201755

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (EM ORDEM ALFABÉTICA)

HAP - Hospital Adventista do Pênfigo

IgE - Imunoglobulina E

IgG - Imunoglobulina G

PFE - Pênfigo Foliáceo Endêmico

PCR - Proteína C Reativa

RAST - Radio Alergo Sorbent Test

SAME - Serviço de Arquivo Médico e Estatístico

TCLE - Termo de Consentimento Livre E Esclarecido

UFMS - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

mg - miligrama

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Posologia média de prednisona de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017	50
GRÁFICO 2 - Média porcentual da imunoglobulina E de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.....	51
GRÁFICO 3 - Média porcentual da Imunoglobulina E de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.....	52
GRÁFICO 4 - Média porcentual dos casos de PCR de 52 pacientes com PFE para os 4 momentos individuais avaliados de acordo com normalidade ou alteração do exame, e do conjunto de 208 escores realizadas na junção todos os 4 momentos de avaliação de cada um destes 52 pacientes - HAP - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017	53
GRÁFICO 5 - Média porcentual dos casos de proteína C reativa alterada de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro momentos individuais e do conjunto de 208 escores realizadas na junção todos os quatro momentos de avaliação de cada um destes 52 pacientes - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.....	54
GRÁFICO 6 - Média porcentual dos casos de proteína C reativa de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os momentos individuais avaliados de acordo com normalidade ou alteração do exame - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.....	55
GRÁFICO 7 - Média Porcentual da imunoglobulina E total e da proteína C reativas alteradas nas quatro avaliações de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os diferentes momentos avaliados de acordo com a classificação entre normal e alterado no conjunto de todas as 208 avaliações - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017.	56

LISTA DE FIGURAS E FLUXOGRAMA

FIGURA 1 - Representação esquemática dos intervalos entre as coletas de exames laboratoriais, e entre as coletas laboratoriais e as avaliações clínicas, de 52 pacientes de pênfigo foliáceo endêmico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS - julho de 2014 a agosto de 2017	34
FIGURA 2 - Representação esquemática dos intervalos entre as coletas de exames laboratoriais, e entre as coletas e as avaliações clínicas, com o resultado do número de casos com menos de 7 dias de intervalo de 52 pacientes de pênfigo foliáceo endêmico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS - julho de 2014 a agosto de 2017.....	41
Fluxograma 1 - Seleção de pacientes de pênfigo foliáceo endêmico para este estudo - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS - outubro de 2016 a agosto de 2017	41

SUMÁRIO

SUMÁRIO

01 INTRODUÇÃO	20
02 REVISÃO DE LITERATURA	23
02.1 PÊNFIGO FOLIÁCEO.....	24
02.2 HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO	26
02.3 IMUNOGLOBULINA E.....	27
02.4 PROTEÍNA C REATIVA.....	29
03 OBJETIVOS.....	30
03.1 OBJETIVO GERAL.....	31
03.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
04 MATERIAL E MÉTODOS	32
04.1 TIPO DE ESTUDO	33
04.2 CAMPO DE ESTUDO	33
04.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	33
04.4 COLETA DE DADOS.....	35
04.5 CLASSIFICAÇÃO DE DADOS	35
04.6 ANÁLISE DE DADOS.....	36
04.7 ASPECTOS ÉTICOS	37
05 RESULTADOS.....	39
06 DISCUSSÃO	57
07 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	66
08 CONCLUSÕES	68
09 REFERÊNCIAS.....	70
10 APÊNDICES E ANEXOS.....	78
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	79
APÊNDICE B-FORMULÁRIO DE DADOS GERAIS E ALÉRGICOS.....	80
APÊNDICE C - PROPOSTA DE ESTADIAMENTO EVOLUTIVO SIMPLIFICADO DO PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO	82
APÊNDICE D - TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMA- ÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETOS DE PESQUISA HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO.....	83

APÊNDICE E - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA DO HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO	84
APÊNDICE F - ORIENTAÇÕES DIETÉTICAS E DE ESTILO DE VIDA PARA PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO.....	85
APÊNDICE G - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE PARTE DA DISSERTAÇÃO NA FORMA DE ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO NOS ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA.....	86
ANEXO A - AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL - COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO	87

01 INTRODUÇÃO

01 INTRODUÇÃO

O pênfigo foliáceo endêmico (PFE), popularmente conhecido como fogo selvagem (FS), é dermatite bolhosa (o termo pemphix que é originário do grego significa bolha), de natureza autoimune humoral, se apresentando com lesões cutâneas bolhosas frágeis e flácidas, inicialmente em áreas seborréicas ou expostas à radiação ultravioleta, podendo se disseminar para outras áreas. Estas bolhas são superficiais, de fácil ruptura, que ao dessecar formam crostas, e na fase eritrodérmica da doença descamam laminarmente como folhas (por isso chamado de foliáceo). As mucosas são preservadas. Apresenta atualmente prevalência maior na região Centro-Oeste e Norte do Brasil, e em alguns países sul-americanos circunvizinhos a estas regiões, com focos endêmicos em outros países na América Central e África.

O mecanismo fisiopatogênico do PFE que inclui fatores genéticos, imunológicos e ambientais, todos estes ainda em investigação, tem sido no aspecto ambiental correlacionado com a exposição a insetos hematogênicos. As reações orgânicas às picadas de insetos estão relacionadas com respostas por meio de imunoglobulina E (IgE). Outro ponto a ressaltar, é que nas fases de agudizações do PFE ocorrem respostas inflamatórias frequentes e intensas, exprimíveis por meio de vários mediadores inflamatórios, entre os quais a Proteína C Reativa (PCR).

O Hospital Adventista do Pênfigo (HAP) é uma entidade hospitalar de natureza confessional, com atividades no atendimento de pacientes de PFE que se oficializaram a partir de maio de 1949. O uso rotineiro de anti-histamínicos sedantes, na prescrição padronizada para os pacientes em tratamento para o PFE em regime de internação no HAP e subsequentemente em acompanhamento ambulatorial, conforme registros do Serviço de Arquivo Médico do HAP, foi estabelecido a partir de 1999. Esta conduta terapêutica, sem um enfoque específico sobre a IgE, teve por base a ocorrência de vários sinais e sintomas comuns à maioria dos pacientes, entre os quais o prurido, tanto da doença, como das comorbidades ectoparasitárias (como a escabiose) ou infecciosas (como as dermatofitoses), ou ainda do processo de cicatrização das lesões ao longo do tratamento, e apresentou efeitos terapêuticos positivos nesta gama de situações. Esta intervenção terapêutica era acompanhada de forma ocasionalmente por vários exames laboratoriais, mas passou desde o início de 2013, a ser acompanhada com dosagens rotineiras e intervalares de PCR,

IgE Total, entre outros, constituindo-se a partir de então um conjunto padronizado mínimo de seis exames para todos os pacientes atendidos na instituição.

Este conjunto de aspectos conduziu a realização do estudo da dinâmica da IgE total e da PCR, em pacientes portadores de PFE, ponderando a possibilidade de que este conhecimento possa contribuir para o manejo clínico destes casos, tendo em vista que entender o comportamento dos níveis séricos destes exames nas diversas fases da doença, pode ser o primeiro passo para o uso dos mesmos como marcadores de gravidade ou prognóstico.

02 REVISÃO DA LITERATURA

02 REVISÃO DA LITERATURA

02.1 Pênfigo Foliáceo

O termo pênfigo brasileiro foi primeiramente utilizado, ainda que inapropriadamente, pelo padre Borgeant, missionário no Brasil em 1730, na descrição de uma afecção dermatológica sofrida por um membro da Academia de Ciências de Paris (BOISSIER DE SAUVAGES, 1771 apud SILVA, 1948). Ramos e Silva neste artigo identifica o quadro descrito como provavelmente sendo o que hoje denominamos herpes zoster.

Foram descritos relatos orais, não publicados, de prováveis casos de PFE no século XIX no interior do Mato Grosso (PARANHOS, 1939 apud CAMPBELL, 2001), e no interior do estado de São Paulo na cidade de Franca (VIEIRA, 1942 apud CASTRO, ROSCOE, SAMPAIO, 1983).

Os primeiros relatos científicos com descrição típica de PFE, embora com equívoco diagnóstico, supondo que fossem casos de *tinea imbricata* ou *tokelau*, foram de casos no nordeste de São Paulo (PAES LEME, 1903 apud AOKI 2004). Casos similares do início do século XX foram referidos da casuística baiana do professor Alessandro Cerqueira por seu discípulo Silva 46 anos mais tarde, (SILVA, 1949; apud PROENÇA; CASTRO, 1971).

A correlação entre o pênfigo foliáceo descrito por Cazenave como “pênfigo crônico” (Cazenave, 1844 apud HANS-FILHO *et al.*, 1999), e o PFE foi realizada dois anos depois da descrição original de Paes Leme pelo Dr. Cândido Teixeira com a denominação de “pênfigo diutinus” (TEIXEIRA, 1905 apud PUPO, 1971).

Embora correlacionados entre si, a diferenciação entre o PFE e o pênfigo de Cazenave foi objeto de várias publicações, datando as primeiras conclusões sobre este tema de 1926 (RAMOS E SILVA apud PUPO, 1971). O PFE se diferencia da doença de Cazenave por seus aspectos epidemiológicos tais como acometimento de pessoas mais jovens, oriundos ou expostos ao ambiente rural, pela presença de casos familiares e pela ocorrência em área geográfica endêmica (PUPO, 1971; CASTRO; PROENÇA, 1983; CASTRO; ROSCOE; SAMPAIO, 1983).

Gradualmente estabeleceu-se o conceito da associação da doença com o desmatamento e a ocupação de novas áreas próximas a bacias hidrográficas, tendo em vista o relato de focos em Minas Gerais com a construção de Belo Horizonte entre 1894 e 1897 e subsequente expansão daquela área urbana (ALEIXO, 1912 apud ITO, 2004; ORSINI, 1927 apud CASTRO; ROSCOE; SAMPAIO, 1983), e os casos ocorridos após a fundação de Goiânia, a partir da década de 40 e da fundação de Brasília a partir da década de 50 (AUAD, 1972), sendo esta marcha para o Oeste da doença já delineada em publicações da década de 70 e 80 (PROENÇA; CASTRO, 1971; CASTRO; ROSCOE; SAMPAIO, 1983).

A hipótese de um vetor ambiental foi aventada desde a década de 40 (VIEIRA, 1940 apud HANS-FILHO *et al.*, 1999), se mantendo nos estudos das décadas seguintes (AUAD, 1972; CASTRO; ROSCOE; SAMPAIO, 1983), sendo o grupo de hematófagos mais suspeitos os do gênero *Simulium spp*, em especial o *nigrimanum* (mais presente nas áreas endêmicas de FS) e o *pruinatum* (CASTRO; ROSCOE; SAMPAIO, 1983; LOMBARDI *et al.*, 1992; HANS-FILHO *et al.*, 1999; ABRÉU-VÉLEZ *et al.*, 2010ab).

Inicialmente foi hipotetizado o papel destes hematófagos como vetores transmissores de um suposto agente infeccioso, viral ou bacteriano, desencadeador deste processo, ideia que buscou comprovação já desde a década de 50 até a década de 90, com extensiva pesquisa de eventual agente viral associado, mas sem obter a identificação claramente positiva de algum micro-organismo associado. (ANGULO, 1954; CASTRO; ROSCOE; SAMPAIO, 1983; DIAZ; SAMPAIO; RIVITTI, 1989b; CAMPBELL *et al.*, 2001; AOKI *et al.*, 2005; PINHEIRO; FRANCO, 2014).

A comprovação da natureza autoimune dos pênficos principiou com os estudos de imunofluorescência direta de Beutner, inicialmente em casos de pênfigo vulgar (BEUTNER, JORDON, 1964), estudos subsequentemente ampliados pelo mesmo autor para os casos de FS (BEUTNER *et al.*, 1968). Posteriormente com a comprovação da presença de autoanticorpos do tipo IgG4, contra antígenos específicos de estruturas epidérmicas intercelulares identificadas como glicoproteínas transmembrana denominadas desmogleína-1 esta ideia se solidificou (CASTRO, ROSCOE, SAMPAIO, 1983; DIAZ; SAMPAIO, RIVITTI, 1989a, SANTI, SOTO, 2001, AOKI *et al.*, 2005; AMAGAI, 2010; OLIVEIRA, 2016). Esta hipótese já passou pelo desafio da reprodutibilidade da doença em modelo animal, camundongo BALB/c re-

cém-nascidos, estando assim definitivamente estabelecida. (ROSCOE *et al.*, 1985; CHIOSSI, 2001a; ITO, 2004).

Outro ponto a analisar na compreensão deste assunto, é que formas de resposta imunológica às picadas de inseto tendem a envolver a mediação de outras imunoglobulinas diversas da IgG, tal como a IgE (BARROS; SINI, 2015).

Estudos mais recentes tem demonstrado além da IgG4 específica, presença de IgE anti-desmogleína1 em pacientes de PFE, concomitantemente à presença de IgE contra o antígeno LJM11 de proteína salivar de inseto hematófago (*Lutzomyia longipalpis*) aventando a possível correlação estrutural entre ambas, reforçando assim a hipótese da conexão fisiopatológica com agentes ambientais e o PFE (QIAN *et al.*, 2011, 2012, 2015; AOKI; RIVITTI; DIAZ, 2015).

Epidemiologicamente o PFE, embora apresente focos em diversos estados do Brasil (Bahia, Maranhão, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná) apresenta na atualidade prevalência maior na região Centro-Oeste e Norte do Brasil, e em alguns países sul-americanos circunvizinhos a estas regiões (tais como Argentina (norte), Paraguai, Bolívia, Peru, Colômbia e Venezuela), com focos endêmicos em outros países na América Central (El Salvador) e na África (Tunísia), e prevalência menor nas demais áreas. (CAMPBELL *et al.*, 2001; CUNHA; BARRAVIERA, 2009; ABRÉU-VÉLEZ *et al.*, 2010a).

O tratamento do PFE atravessou uma série de etapas desde a sua individualização nosológica no início do século XX, e a partir da década de 50, o seu tratamento envolveu o uso extensivo de corticosteroides. Este uso embora tenha tido um impacto decisivo na diminuição da taxa de mortalidade destes casos (de 85 a 90% na era pré cortisonica, com queda entre 3,3% a 15%), apresenta múltiplos efeitos colaterais levando a sérias comorbidades. (COUNTER, 1959; CASTRO; ROSCOE; SAMPAIO, 1983; CHAMS-DAVATCHI *et al.*, 2005; ALMUGAIREN *et al.*, 2013; DANIEL; MURREL, 2014; AOKI; RIVITTI; DIAZ, 2015).

02.2 Hospital Adventista do Pênfigo (HAP)

As atividades de atendimento aos pacientes de PFE no HAP, uma das quatro instituições instituídas ao longo do tempo especificamente para fazer frente ao desa-

fio do enfrentamento da doença (CAMPBELL *et al.*, 2001; HANS-FILHO, 2016) se iniciaram com a fundação da instituição em maio de 1949 (CHRISTMAN, 1961), fazendo uso de tratamentos de natureza empírica. Estes tratamentos foram de forma gradual sendo submetidos subseqüentemente à análise científica, com adequações ao longo do tempo, haja vista o uso da pomada Jamarsan que deflagrou o início das atividades da instituição na década de 40 (COUNTER, 1959; DE SOUZA, 1955).

Gradualmente com a diminuição da incidência de FS, o HAP foi gradativamente ampliando seu espectro de atividades, se transformando desde a década de 70 de um hospital exclusivamente dermatológico em um hospital misto, com atendimento clínico, cirúrgico e dermatológico, embora mantenha ainda ambulatório específico para os casos de PFE, que realiza atendimento médio de 30 a 40 pacientes por mês, e retaguarda de internação de três leitos masculinos e três femininos, além de um leito extra para casos de precaução de contato se assim for necessário, (LIMA, 2015), além de ser o único que preserva o termo Pênfigo no nome da instituição (CAMPBELL *et al.*, 2001; HANS-FILHO, 2016; LIMA, 2015).

02.3 Imunoglobulina E

A imunoglobulina E (IgE) é uma das cinco imunoglobulinas humanas, termolábil, não atravessa a barreira placentária e também não atua na ativação de complemento *in vivo*. Tem papel na hipersensibilidade atuando na resposta imune adaptativa exacerbada, levando à inflamação e dano tecidual. Seus níveis são influenciados por idade, características genéticas, raça (níveis podem ser maiores na raça negra), estado imunológico, estação do ano (pode ocorrer aumento em temporadas polínicas, em ambientes com poluição ambiental maior, no inverno ou em estações secas), medicamentos, parasitoses, e exposição à alérgenos. (PEREIRA; MOURA; CONSTANT, 2008; DAHER, 2009; BARROS; SINI, 2015).

A IgE se fixa aos receptores das células da pele, mastócitos, eosinófilos, basófilos, células dendríticas, plaquetas, neutrófilos, linfócitos T e B, monócitos, e quando ativada leva à liberação de mediadores inflamatórios que amplificam a reação alérgica tanto pela retroalimentação do processo como pela ativação de células específicas. É sintetizada pelos linfócitos B em resposta à presença de alérgenos,

em processo que inclui citocinas Th2 (IL-4 e IL13) produzidas pelos linfócitos T, e que pode ser amplificado por mastócitos e basófilos. Apresenta-se em maiores concentrações em tecidos linfóides como tonsilas e adenóides, mas também pode estar presente em quantidade significativas na mucosa respiratória, TGI e medula óssea, e sua atuação é na reação de hipersensibilidade tipo I. Pode também estar relacionada à resposta a alguns vírus (vírus sincicial respiratório, rinovírus, sarampo, mononucleose e parvovirose), toxinas estafilocócicas, resposta a infecções fúngicas (*Candida*, *Pityrosporum*, *Trichophyton*) e resposta a parasitoses. Apresenta meia vida de dois dias no soro e 15 dias quando fixada na superfície de mastócitos (PEREIRA; MOURA; CONSTANT, 2008; CRUVINEL *et al.*, 2010; BARROS; SINI, 2015).

Nas doenças bolhosas a IgE tem sido estudada já há algum tempo. No penfigóide bolhoso foi encontrada elevada comparativamente ao pênfigo vulgar (ARBESMAN *et al.*, 1974). Este conhecimento sedimentado ao longo do tempo levou recentemente ao uso do imunobiológico específico anti-IgE omalizumabe em casos de penfigóide bolhoso não responsivo a outras terapias, com resultados promissores (CHIA; MYDLARSKI, 2016). No pênfigo foliáceo a IgE também foi achada elevada comparativamente ao pênfigo vulgar (BRUNS; ABLIN; GUINAN, 1978). Em um caso de *herpes gestationis* (atualmente denominada *penfigóide gestationis*), a IgE foi encontrada com aumento materno e normal no recém-nato (BONIFAZI; MENEGHINI, 1984). No PFE a IgE também foi estudada em termos de avaliação da hipersensibilidade cutânea onde foi estudado o IgE Rast que se demonstrou aumentado para fungos do ar e poeira doméstica (ROCHA; ANTUNES; PATRUS, 1988). Em um caso de epidermólise bolhosa adquirida a IgE foi encontrada aumentada, sendo os seus níveis correlacionados com a gravidade da doença (MIYAKE *et al.*, 2001). Na dermatite por IgA linear também foi descrita como aumentada (COLOMBO, 2008 apud van BEEK, 2015). Outros estudos abordaram a concomitância com intoxicação mercurial nos casos de pênfigo foliáceo na variante El Bagre (ABRÉU-VÉLEZ, 2003), o perfil da IgE antidesmogleína 1 no PFE (QIAN, 2011) e as perspectivas futuras do estudo da IgE nas doenças bolhosas (VAN BEEK, 2015).

02.4 Proteína C Reativa

A PCR é um marcador sistêmico de inflamação, havendo sido estudada no acompanhamento de doenças reumatológicas, pulmonares, cardiológicas (eventos coronarianos, insuficiência cardíaca congestiva e aterosclerose), e mesmo doenças infecciosas parasitárias (Doença de Chagas). Atua na interface entre os braços celular e humoral da imunidade. É de produção hepática. Age ligando-se a agentes patogênicos ou células danificadas ou ainda em processo de apoptose, deflagrando a ativação do complemento e fagocitose subsequente. Age regulatoriamente sobre a extensão e a intensidade da reação inflamatória. Adicionalmente interage com neutrófilos, apresentando, portanto o PCR funções pró e anti-inflamatórias. A determinação da PCR contribui para avaliação da extensão do processo inflamatório ou da atividade clínica de doenças, especialmente infecções bacterianas, reações de hipersensibilidade, isquemia e necrose tecidual, embora não seja um bom método para acompanhamento de infecções virais (CUNHA, 1994; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; SANTOS, 2003; MAN *et al.*, 2006; VILLACORTA, 2007; DENARDI *et al.*, 2008; CRUVINEL *et al.*, 2010).

No PFE a PCR foi estudada na década de 60 por Tancredo Furtado, que encontrou uma positividade em 85%, referindo que a PCR só se negativaria quando da remissão completa (FURTADO, 1960 apud FRANQUINI *et al.*, 1994). Outro estudo da década de 90, abrangendo vários mediadores inflamatórios, inclusive a PCR, encontrou uma positividade menor, de apenas 60 %, atribuindo a diferença ao fato de alguns pacientes já estarem em tratamento com corticosteroides (FRANQUINI *et al.*, 1994). Estes estudos ocorreram principalmente em avaliações pontuais, com poucas dosagens repetidas, sem um enfoque evolutivo envolvido.

03 OBJETIVOS

03 OBJETIVOS

03.1 Objetivo Geral

Avaliar a dinâmica da Proteína C Reativa e da Imunoglobulina E total em pacientes portadores de pênfigo foliáceo endêmico.

03.2 Objetivos Específicos

Analisar a dinâmica dos níveis séricos da IgE total e PCR, no curso evolutivo do pênfigo foliáceo endêmico.

Correlacionar os níveis séricos da IgE total e da PCR, com os aspectos clínicos, terapêuticos e dados laboratoriais da evolução do PFE.

04 MATERIAL E MÉTODOS

04 MATERIAL E MÉTODOS

04.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, retrospectivo, não pareado, com amostragem não probabilística por julgamento, que utilizou dados coletados a partir de prontuários de pacientes atendidos no Departamento de Dermatologia do Hospital Adventista do Pênfigo, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, em regime de internação ou ambulatorialmente.

04.2 CAMPO DE ESTUDO

O campo de estudo foi o Departamento de Dermatologia do Hospital Adventista do Pênfigo, localizado no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

04.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população deste estudo foi pacientes atendidos no ambulatório de pênfigo foliáceo do Departamento de Dermatologia do Hospital Adventista do Pênfigo, Campo Grande, Mato Grosso do Sul. A amostra foi composta por todos os pacientes atendidos no serviço que concordaram em fazer parte da pesquisa e preencheram os critérios de inclusão, no período de julho de 2014 a agosto de 2017.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram:

a) Apresentar aspectos clínicos e histopatológicos de PFE com histórico da doença;

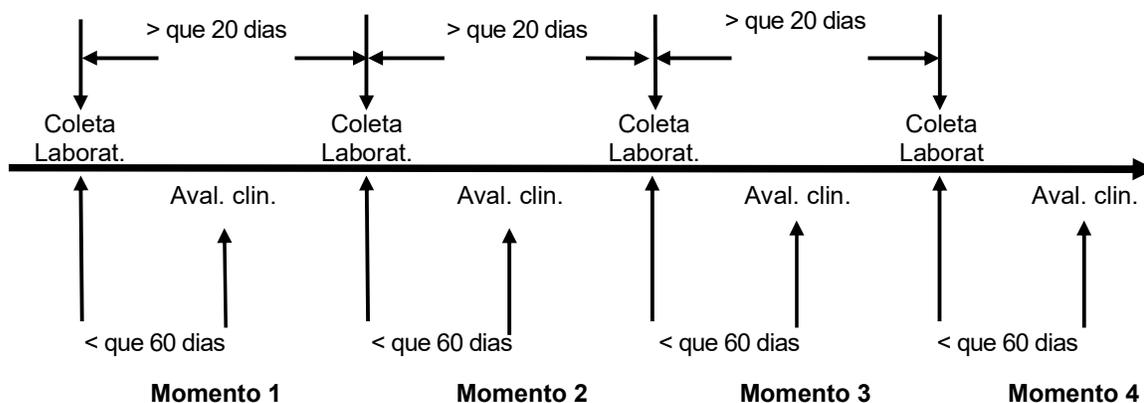
b) Formalizar a permissão ao acesso e à utilização dos seus dados clínicos e laboratoriais, por meio da assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A);

c) Responder ao formulário de dados demográficos (APÊNDICE B), contendo informações sobre a idade, sexo, escolaridade, presença ou não de antecedentes alérgicos cutâneos ou respiratórios, pessoais ou familiares (dermatite atópica/estrófulo/urticária/asma), moradia/atividade em área rural, na primeira avaliação específica para a pesquisa;

d) Idade igual ou maior de 18 anos no momento da coleta de dados demográficos e da assinatura do TCLE;

e) Presença de registro de pelo menos quatro evoluções clínicas, com a respectiva posologia de prednisona, sendo qualificadas para inclusão no estudo aquelas onde a coleta da IgE total e PCR houvessem ocorrido com intervalo de no mínimo 20 dias entre as mesmas, e no máximo 60 dias de intervalo entre a coleta laboratorial e a avaliação clínica, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Representação esquemática dos intervalos entre as coletas de exames laboratoriais, e entre as coletas laboratoriais e as avaliações clínicas, de 52 pacientes de pênfigo foliáceo endêmico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS - julho de 2014 a agosto de 2017



Foram excluídos da análise os pacientes que não assinaram o TCLE, ou que não preencheram adequadamente o questionário demográfico, ou que não apresentassem no mínimo quatro momentos clínicos onde concomitantemente estivesse assinalada a posologia da PDN, com exames colhidos em intervalos abaixo de 20 dias, e cujo intervalo entre a coleta e a avaliação clínica ultrapassasse os 60 dias.

04.4 COLETA DE DADOS

O preenchimento do questionário com as informações demográficas (APÊNDICE B) foi realizado no período de outubro de 2016 a agosto de 2017, e se deu a partir de entrevista semi estruturada, conduzida pela Sra. Stephany Carvalho, Assistente Social da equipe do Departamento de Dermatologia do Hospital Adventista do Pênfigo, Campo Grande-MS, e a revisão dos prontuários de pacientes atendidos em regime de internação e ambulatorial desta Instituição, foi realizada pelo pesquisador entre novembro de 2016 a agosto de 2017.

Com o objetivo de aperfeiçoar a homogeneização de cada conjunto de dados, optou-se por selecionar os quatro últimos atendimentos de cada paciente em regime de internação. Nos casos onde não ocorreram quatro internações durante o período do estudo, ou alguma delas não foi elegível por não apresentar os dados referentes aos exames laboratoriais PCR e IgE, a série foi complementada com os atendimentos ambulatoriais mais próximos às internações, em quantidade suficiente para completar os quatro conjuntos de dados para cada paciente, desde que estes atendimentos ambulatoriais apresentassem estes exames, juntamente com a avaliação do quadro clínico do paciente, e a dose da PDN em uso. Tendo em vista a realização pelos pacientes dos exames em diversos laboratórios externos, tanto da rede pública como da rede privada, utilizando várias metodologias diferentes, não foi realizada a descrição destes métodos laboratoriais.

04.5 Classificação de Dados

Para avaliação do estágio clínico foi utilizada classificação do próprio Departamento de Dermatologia do HAP, formalizada e reestruturada para uso nesta dissertação, que leva em conta duas variáveis para cinco possíveis classificações (APÊNDICE C).

A primeira variável é o número de lesões descritas no momento da avaliação, independentemente do tipo de lesão (bolhosa, crostosa, erosada, etc.). A segunda

variável é o número de áreas acometidas, sendo dividida a superfície cutânea em quatro áreas: Crânio, Membros Superiores, Tronco e Membros Inferiores.

Da combinação das duas variáveis é realizada a classificação dividindo em cinco possíveis grupos, para efeito da análise da gravidade do quadro clínico no momento da avaliação do paciente, conforme pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos estágios e escores clínicos usados para avaliação dos pacientes de pênfigo foliáceo endêmico no Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS

Escore	Estágio da doença	Descrição
0	Controlada	Apenas lesões maculosas ou sem lesões
1	Leve	Até 20 lesões distribuídas em até 2 áreas
2	Moderada	Entre 21 a 50 lesões ou abaixo de 21 lesões, mas afetando 3 áreas
3	Grave	Acima de 51 lesões ou acima de 21 lesões distribuídas em todas as 4 áreas
4	Gravíssimo	Eritrodérmico

Fonte : Departamento de Dermatologia - Hospital Adventista do Pênfigo

04.6 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados baseou-se na avaliação comparativa individual e do conjunto dos momentos clínico e terapêutico cotejado aos resultados laboratoriais das dosagens de IgE total e PCR em pelo menos quatro avaliações com intervalo de no mínimo 20 dias entre a coleta das mesmas, e no máximo 60 dias de intervalo entre o exame e a avaliação clínica, acompanhadas das análises sociodemográficas, extraíveis do respectivo formulário (APÊNDICE B).

A análise estatística dos diversos resultados obtidos através da pesquisa de dados, foi realizada para os casos de comparação da média porcentual da IgE total em relação às variáveis demográficas, para os casos de comparação dos valores da PDN e da média porcentual da IgE em relação ao escore clínico, (dados quantitativos) por meio do teste de Mann Whitney. Foram equiparados os valores da IgE considerando o limite máximo da normalidade para cada método distinto, em 100%,

e porcentualizando subsequentemente o resultado obtido. Já para a avaliação da associação entre a normalidade ou alteração da PCR em relação ao escore clínico, tanto em cada momento como de forma grupal, como também para a IgE categorizada em dados normais ou alterados (dados qualitativos), foi realizado o teste exato de Fisher.

Objetivando intensificar a homogeneização dos dados e propiciar melhor análise estatística, foram agrupados os escores clínicos da doença controlada e leve (escore 0 e 1) em uma só variável e os da doença moderada, grave e eritrodérmica (escore 2,3 e 4) em outra variável, para os testes mencionados.

A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SigmaPlot, versão 12.5, e por meio do programa estatístico GraphPad InStat, considerando um nível de significância de 5%.

04.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, processo número 61367616.1.0000.0021, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Adventista do Pênfigo, autorização nº 01/2016 (ANEXO A), após a autorização da instituição (APÊNDICE D), emitido após a assinatura por parte do pesquisador, do termo de compromisso para utilização de informações de prontuários (APÊNDICE E). A pesquisa observou as recomendações da Resolução 466/2012-Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos (ANDRADE, 2013).

As entrevistas foram realizadas após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por todos os participantes do estudo. O TCLE esclareceu que as identidades dos entrevistados serão mantidas em sigilo em todos os materiais resultantes da pesquisa, garantindo a privacidade e o anonimato (APÊNDICE A). Este trabalho seguiu a norma 14724 sobre a normatização de trabalhos científicos, preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (2011).

Os riscos para o participante foram nulos, tendo em vista o aspecto institucional subjacente, e a participação vinculada apenas ao uso anônimo, individual e agrupado de dados retrospectivos. O benefício aos participantes será oriundo da

implementação de facilitação do acompanhamento do pênfigo foliáceo, e da contribuição do entendimento da fisiopatologia do pênfigo. Não houve remuneração aos pacientes pela liberação dos seus dados clínicos laboratoriais para inserção dos mesmos no trabalho, assim como não houve remuneração adicional ao pesquisador, além dos seus proventos habituais de sua relação trabalhista com o HAP.

05 RESULTADOS

05 RESULTADOS

Dos 101 pacientes pré - selecionados, foram excluídos os casos que não satisfizeram aos requisitos mencionados na seção 4.3 onde foi delineada a população e amostra deste estudo. Casos excluídos discriminados conforme a seguir:

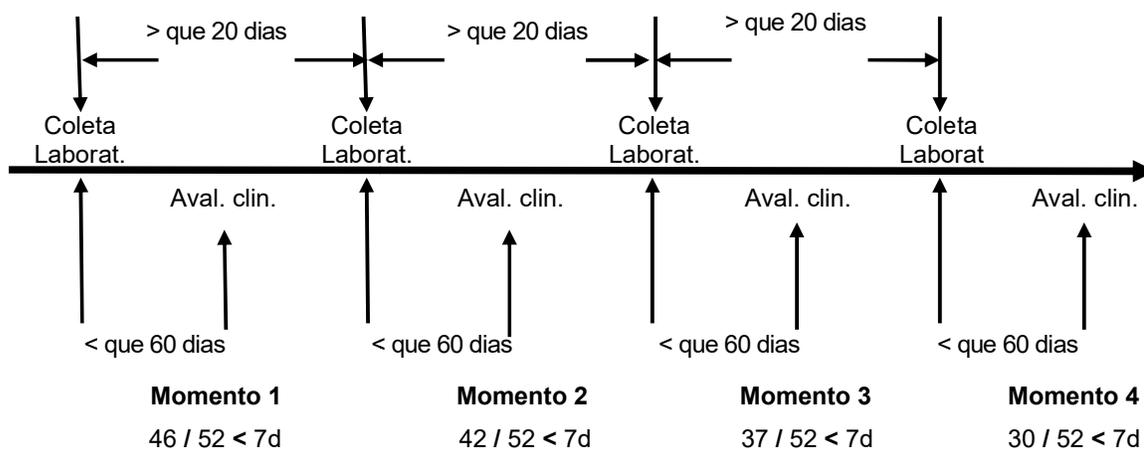
No item “b”, (TCLE) excluídos dois pacientes por declinarem da liberação do uso dos seus dados, e mais dois por falecimento (sendo que os familiares não liberaram a utilização dos dados dos mesmos), e 41 pacientes por perda de seguimento, não tendo eles comparecido ao ambulatório de PFE do HAP em tempo hábil para assinatura do TCLE.

No item “c”, (questionário demográfico) foram excluídos dois pacientes por dificuldades cognitivas em fornecer as informações necessárias.

No item “e”, (presença de evolução com dado posológico da dosagem da prednisona em uso) foram excluídos dois pacientes que embora concordes com o uso dos dados, apresentaram situações clínicas que levaram à suspensão da corticoterapia, (uma paciente com diabetes grave com lesões renais e oculares, e a outra paciente apresentou de psicose cortisônica, com delírios e alterações comportamentais que exigiram acompanhamento psiquiátrico), perdendo-se assim o parâmetro validador dos escores de quadro clínico.

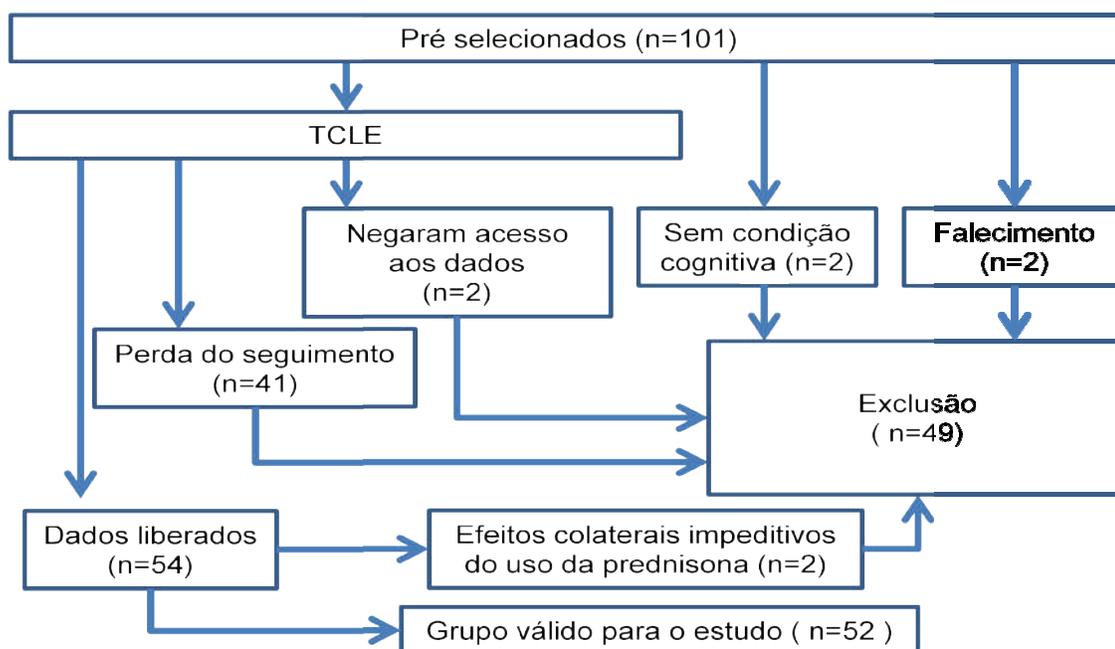
Ainda com relação ao item “e”, concernente ao intervalo entre a coleta laboratorial e a avaliação clínica, o intervalo máximo ocorrido foi de 49 dias e a média de todos os intervalos entre a coleta e a avaliação clínica foi de 8,59 dias. O intervalo entre coleta e avaliação clínica na maioria dos momentos foi menor do que 7 dias, conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Representação esquemática dos intervalos entre as coletas de exames laboratoriais, e entre as coletas e as avaliações clínicas, com o resultado do número de casos com menos de 7 dias de intervalo de 52 pacientes de pênfigo foliáceo endêmico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS - julho de 2014 a agosto de 2017



Analisados estes aspectos, dos 101 pacientes pré - selecionados, foram selecionados 52 pacientes, num total de 208 momentos clínicos distintos, validados para análise estatística. As etapas sequenciais utilizadas na seleção de pacientes são apresentadas no fluxograma 1.

Fluxograma 1 - Seleção de pacientes de pênfigo foliáceo endêmico para este estudo - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS - outubro de 2016 a agosto de 2017



Estes 52 pacientes foram submetidos a questionário demográfico semi-estruturado, cujos resultados são sintetizados na Tabela 2, e expressos subsequentemente de forma detalhada na Tabelas 3.

Tabela 2 - Porcentual e frequência de dados de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico, segundo características demográficas e clínicas - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017

Variável	% (n)
Idade	
<30 anos	17,3 (09)
31 a 60 anos	71,2 (37)
>61 anos	11,5 (06)
Sexo	
Masculino	38,5 (20)
Feminino	61,5 (32)
Escolaridade	
Fundamental incompleto (1)	71,2 (37)
Fundamental completo (2)	5,8 (03)
Ensino médio incompleto (3)	5,8 (03)
Ensino médio completo (4)	7,7 (04)
Nível superior incompleto (5)	5,8 (03)
Nível superior completo (6)	3,8 (02)
Alergia pessoal	
Presente	21,2 (11)
Ausente	78,8 (41)
Alergia familiar	
Presente	34,6 (18)
Ausente	65,4 (34)
Moradia atual em área rural	
Sim	36,5 (19)
Não	63,5 (33)
Atividade profissional atual em área rural	
Sim	21,2 (11)
Não	78,8 (41)

Tabela 3 - Dados demográficos de 52 pacientes com PFE - HAP - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017

Paciente	DN	Sexo	Escolaridade	Alergia Pessoal	Alergia Familiar	Moradia Rural	Atividade Rural
AT	10/12/57	F	1	Não	Não	Não	Não
AAO	13/06/58	M	1	Não	Sim	Não	Não
ACS	08/04/79	F	2	Não	Não	Sim	Não
AVF	31/12/77	F	4	Não	Sim	Sim	Sim
ACSR	17/01/91	F	1	Não	Sim	Não	Não
AMS	24/10/60	F	6	Sim	Não	Não	Não
BCA	25/03/64	F	1	Não	Não	Não	Não
CAAM	05/06/65	M	3	Não	Sim	Não	Não
CMB	25/06/78	F	1	Não	Sim	Não	Não
DSM	01/05/98	M	5	Não	Não	Não	Não
ES	29/10/59	F	1	Não	Não	Sim	Sim
EMC	10/08/64	F	1	Sim	Sim	Não	Não
FJQA	02/07/81	M	2	Não	Não	Sim	Sim
FHM	16/01/95	M	5	Sim	Não	Não	Não
FPS	19/03/76	M	1	Não	Não	Não	Não
FGS	18/04/67	F	1	Não	Não	Sim	Não

Continua

Tabela 3 - Dados demográficos de 52 pacientes com PFE - HAP - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017

Paciente	DN	Sexo	Escolaridade	Alergia Pessoal	Alergia Familiar	Moradia Rural	Atividade Rural
GVN	12/10/57	F	1	Não	Sim	Não	Não
GGs	18/01/61	M	1	Não	Sim	Não	Não
GC	02/08/46	M	1	Não	Não	Sim	Não
GS	28/07/54	M	1	Não	Não	Não	Não
HAC	18/08/35	F	1	Não	Não	Não	Não
leTS	16/02/67	F	1	Sim	Não	Sim	Não
lITS	26/12/68	F	2	Sim	Não	Sim	Sim
IMJ	03/04/46	F	1	Não	Não	Não	Não
JSS	20/04/98	F	5	Sim	Não	Sim	Não
JDA	25/07/85	F	1	Não	Não	Sim	Não
JAS	10/08/63	M	1	Não	Não	Não	Não
JV/SV	19/07/96	M	1	Sim	Sim	Não	Sim
JCSC	24/03/82	F	4	Não	Não	Sim	Não
JM	03/06/45	M	1	Sim	Não	Não	Não
JSS	09/10/44	M	1	Não	Não	Não	Não
JCM	07/12/73	F	1	Não	Sim	Não	Não
JVM	05/04/82	F	4	Sim	Sim	Não	Não
JFS	30/12/01	M	3	Não	Sim	Não	Não

Continua

Tabela 3 - Dados demográficos de 52 pacientes com PFE - HAP - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017

Paciente	DN	Sexo	Escolaridade	Alergia Pessoal	Alergia Familiar	Moradia Rural	Atividade Rural
LRP	11/12/85	F	6	Não	Não	Sim	Não
LCB	20/09/66	M	1	Não	Sim	Não	Não
LCM	13/12/62	M	1	Não	Não	Sim	Sim
MFOM	24/06/78	F	1	Não	Não	Sim	Sim
MFFF	11/10/61	F	1	Sim	Não	Não	Não
MLPP	07/04/59	F	1	Sim	Sim	Sim	Sim
MVAM	05/08/96	F	3	Não	Não	Sim	Não
MZE	15/11/62	F	1	Não	Sim	Não	Não
NPS	12/09/62	F	1	Não	Sim	Não	Não
RAGS	12/07/75	F	1	Não	Sim	Não	Não
RFL	05/05/65	F	1	Não	Não	Sim	Sim
SRS	15/01/87	M	1	Não	Não	Não	Não
SJT	20/07/72	M	1	Não	Não	Não	Não
SiAv	05/01/60	F	1	Não	Não	Não	Não
TOF	02/03/63	F	1	Não	Não	Sim	Não
TSS	04/05/92	M	1	Não	Sim	Não	Não
VO	22/01/61	M	1	Não	Não	Não	Sim
VSS	20/01/57	F	4	Sim	Não	Sim	Sim

Neste estudo 71,2% (n=37), dos participantes foi de pacientes entre 31 e 60 anos, a maioria dos casos (61,5 %) era do sexo feminino (n=32), o grau de escolaridade foi baixo com 71,2% (n=37) relatando apenas o ensino fundamental incompleto. A referência de alergia cutânea, pulmonar ou nasal foi negativa tanto no que tange a alergia pessoal 78,8% (n=41) como com relação à alergia familiar, 65,4% (n=34). A maioria dos pacientes negou tanto o domicílio atual rural 63,5% (n=33) como a atividade profissional atual rural 78,8% (n=41).

Tendo em vista a possível relação da IgE com variáveis demográficas, em função da fisiopatologia do PFE, foram realizadas análises estatísticas para avaliar a eventual relevância destes aspectos, conforme exposto na tabela 4.

Tabela 4 - Média porcentual da imunoglobulina E total sérica de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico segundo antecedente de alergia pessoal e familiar e de moradia ou atividade em zona rural - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017

Variável	N	IgE	Valor p ¹
		Média±DPM	
Alergia pessoal			
Referida	11	141,2±32,7	p=0,853
Negada	41	258,3±59,1	
Alergia familiar			
Referida	18	202,4±53,2	p=0,651
Negada	34	285,6±89,6	
Moradia rural atual			
Referida	19	180,8±66,7	p=0,537
Negada	33	260,3±62,5	
Atividade rural atual			
Referida	11	101,5±24,0	p=0,206
Negada	41	266,1±57,5	

¹Valor de p referente ao teste de Mann-Whitney (p<0,05). DPM = Desvio Padrão da Média.

Estão expostos a seguir na tabela 5 os dados clínicos e laboratoriais coletados para avaliação estatística

Tabela 5 - Dados clínicos e laboratoriais de 52 pacientes com PFE - HAP - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017

Paciente	M o m e n t o 1					M o m e n t o 2					M o m e n t o 3					M o m e n t o 4				
	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR
AT	Esc 2	40,0	127,14	Alt	Esc 1	20,0	92,14	Alt	Esc 1	10,00	62,31	Alt	Esc 0	7,50	37,82	Alt	Esc 0	7,50	37,82	Alt
AAO	Esc 2	15,0	160,00	NI	Esc 1	25,0	89,10	NI	Esc 2	40,00	102,14	NI	Esc 1	25,00	74,29	NI	Esc 1	25,00	74,29	NI
ACS	Esc 1	20,0	190,38	Alt	Esc 1	20,0	144,87	Alt	Esc 0	7,50	112,14	Alt	Esc 0	5,00	100,71	Alt	Esc 0	5,00	100,71	Alt
AVF	Esc 1	15,0	58,46	NI	Esc 1	12,5	46,22	NI	Esc 1	30,00	27,86	NI	Esc 1	30,00	30,00	NI	Esc 1	30,00	30,00	NI
ACSR	Esc 1	15,0	26,43	Alt	Esc 0	10,0	20,00	NI	Esc 1	10,00	25,00	NI	Esc 1	7,50	12,14	NI	Esc 1	7,50	12,14	NI
AMS	Esc 0	15,0	120,51	NI	Esc 0	15,0	65,38	NI	Esc 0	15,00	52,24	Alt	Esc 0	15,00	38,65	NI	Esc 0	15,00	38,65	NI
BCA	Esc 4	60,0	200,00	Alt	Esc 1	10,0	39,36	Alt	Esc 1	7,50	25,38	Alt	Esc 2	30,00	6,79	NI	Esc 2	30,00	6,79	NI
CAAM	Esc 1	20,0	45,00	NI	Esc 1	15,0	19,29	NI	Esc 0	10,00	24,29	NI	Esc 1	5,00	24,29	NI	Esc 1	5,00	24,29	NI
CMB	Esc 2	60,0	17,14	NI	Esc 3	40,0	20,00	NI	Esc 2	25,00	26,86	NI	Esc 2	40,00	64,29	NI	Esc 2	40,00	64,29	NI
DSM	Esc 1	40,0	1,43	NI	Esc 0	20,0	1,28	NI	Esc 0	5,00	1,43	NI	Esc 0	2,50	1,28	NI	Esc 0	2,50	1,28	NI
ES	Esc 0	10,0	83,33	NI	Esc 1	30,0	364,10	NI	Esc 1	25,00	185,00	NI	Esc 1	15,00	116,43	NI	Esc 0	15,00	116,43	NI
EMC	Esc 1	7,5	41,43	NI	Esc 1	7,5	39,29	NI	Esc 1	10,00	40,00	NI	Esc 1	10,00	32,86	NI	Esc 1	10,00	32,86	NI
FJOA	Esc 1	20,0	83,57	NI	Esc 1	30,0	89,29	NI	Esc 1	20,00	92,86	NI	Esc 0	20,00	130,13	NI	Esc 0	20,00	130,13	NI
FHM	Esc 1	10,0	78,21	NI	Esc 1	10,0	71,79	NI	Esc 1	10,00	60,26	NI	Esc 1	30,00	90,71	NI	Esc 1	30,00	90,71	NI
FPS	Esc 1	30,0	195,51	NI	Esc 1	25,0	92,31	NI	Esc 1	40,00	177,86	NI	Esc 3	60,00	313,57	NI	Esc 3	60,00	313,57	NI
FGS	Esc 1	40,0	255,13	NI	Esc 3	40,0	249,36	NI	Esc 2	30,00	200,64	NI	Esc 1	20,00	276,43	NI	Esc 1	20,00	276,43	NI
GVN	Esc 2	40,0	594,23	Alt	Esc 1	30,0	350,00	NI	Esc 1	20,00	476,43	NI	Esc 1	30,00	647,86	NI	Esc 1	30,00	647,86	NI
GGG	Esc 1	5,0	85,90	NI	Esc 0	2,5	69,87	NI	Esc 0	7,50	43,14	NI	Esc 0	5,00	45,00	Alt	Esc 0	5,00	45,00	Alt

Continua

Tabela 5 - Dados clínicos e laboratoriais de 52 pacientes com PFE - HAP - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017

Paciente	M o m e n t o 1					M o m e n t o 2					M o m e n t o 3					M o m e n t o 4				
	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR
GC	Esc 0	2,5	4,57	NI	Esc 0	2,5	2,50	NI	Esc 0	0,00	2,69	NI	Esc 0	0,00	3,97	NI	Esc 0	0,00	3,97	NI
GS	Esc 1	50,0	69,87	NI	Esc 1	15,0	47,24	Alt	Esc 0	10,00	30,45	NI	Esc 0	5,00	14,42	NI	Esc 0	5,00	14,42	NI
HAC	Esc 0	2,5	11,43	NI	Esc 0	2,5	20,80	Alt	Esc 0	1,25	28,16	NI	Esc 0	0,00	32,76	Alt	Esc 0	0,00	32,76	Alt
leTS	Esc 2	60,0	64,29	NI	Esc 1	40,0	115,71	NI	Esc 1	20,00	52,14	NI	Esc 1	30,00	40,71	Alt	Esc 1	30,00	40,71	Alt
IITS	Esc 1	40,0	115,71	NI	Esc 1	15,0	2,14	NI	Esc 1	10,00	2,14	NI	Esc 2	40,00	3,72	NI	Esc 2	40,00	3,72	NI
IMJ	Esc 1	15,0	20,71	NI	Esc 1	10,0	14,29	NI	Esc 1	30,00	26,22	NI	Esc 1	20,00	10,00	NI	Esc 1	20,00	10,00	NI
JSS	Esc 2	10,0	254,49	NI	Esc 1	20,0	267,95	NI	Esc 3	40,00	328,57	NI	Esc 1	20,00	402,56	NI	Esc 1	20,00	402,56	NI
JDA	Esc 3	70,0	284,62	NI	Esc 3	40,0	211,43	NI	Esc 3	80,00	592,14	Alt	Esc 3	70,00	147,14	Alt	Esc 3	70,00	147,14	Alt
JAS	Esc 2	40,0	745,71	NI	Esc 1	30,0	1189,10	NI	Esc 1	15,00	560,00	NI	Esc 1	15,00	495,71	NI	Esc 1	15,00	495,71	NI
JVSV	Esc 3	60,0	245,71	NI	Esc 2	30,0	117,31	NI	Esc 3	40,00	258,97	NI	Esc 1	60,00	166,67	NI	Esc 1	60,00	166,67	NI
JCSC	Esc 1	20,0	1323,57	NI	Esc 1	15,0	1910,00	Alt	Esc 3	12,50	1282,05	Alt	Esc 1	12,50	156,00	NI	Esc 1	12,50	156,00	NI
JM	Esc 1	15,0	80,13	NI	Esc 1	7,5	110,69	NI	Esc 1	5,00	126,44	Alt	Esc 1	5,00	119,54	NI	Esc 1	5,00	119,54	NI
JSS	Esc 1	7,5	141,67	NI	Esc 1	7,5	177,56	NI	Esc 1	10,00	177,56	NI	Esc 1	2,50	360,92	NI	Esc 1	2,50	360,92	NI
JCM	Esc 1	25,00	97,44	Alt	Esc 1	25,0	75,00	Alt	Esc 2	20,00	63,57	Alt	Esc 3	30,00	70,00	Alt	Esc 3	30,00	70,00	Alt
JVM	Esc 1	40,0	428,21	NI	Esc 2	10,0	428,21	NI	Esc 1	10,00	415,00	NI	Esc 1	12,50	391,43	Alt	Esc 1	12,50	391,43	Alt
JFS	Esc 1	25,0	452,14	NI	Esc 0	20,0	456,41	NI	Esc 0	15,00	264,95	NI	Esc 0	12,50	285,26	NI	Esc 0	12,50	285,26	NI
LRP	Esc 1	20,0	19,49	NI	Esc 1	15,0	18,91	NI	Esc 1	12,50	37,60	NI	Esc 1	10,00	41,43	NI	Esc 1	10,00	41,43	NI
LCB	Esc 1	12,5	256,43	NI	Esc 1	15,0	248,72	NI	Esc 1	12,50	246,79	NI	Esc 1	15,00	225,64	NI	Esc 1	15,00	225,64	NI

Continua

Tabela 5 - Dados clínicos e laboratoriais de 52 pacientes com PFE - HAP - Campo Grande - MS, outubro de 2016 a agosto de 2017

Paciente	M o m e n t o 1					M o m e n t o 2					M o m e n t o 3					M o m e n t o 4				
	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR	QC	PDN	IgE	PCR
LCM	Esc 3	60,0	103,85	NI	Esc 1	30,0	74,36	NI	Esc 1	12,50	55,00	Alt	Esc 0	10,00	42,12	NI				
MFOM	Esc 1	30,0	3,01	NI	Esc 0	15,0	3,64	NI	Esc 0	15,00	3,57	NI	Esc 1	15,00	2,86	NI				
MFFF	Esc 1	15,0	124,36	NI	Esc 0	12,5	102,14	NI	Esc 0	10,00	124,14	NI	Esc 0	7,50	118,39	NI				
MLPP	Esc 1	5,0	80,13	NI	Esc 1	5,0	59,94	NI	Esc 1	7,5	90,71	Alt	Esc 1	7,50	76,28	NI				
MVAM	Esc 1	30,0	58,57	NI	Esc 1	10,0	31,43	NI	Esc 3	40,00	25,71	NI	Esc 1	20,00	28,57	Alt				
MZE	Esc 1	40,0	95,00	Alt	Esc 0	15,0	81,43	NI	Esc 2	15,00	80,77	Alt	Esc 0	15,00	66,03	NI				
NPS	Esc 1	20,0	15,00	NI	Esc 1	20,0	9,29	Alt	Esc 0	15,00	7,01	NI	Esc 0	15,00	5,61	NI				
RAGS	Esc 1	40,0	1282,05	Alt	Esc 0	20,0	783,97	NI	Esc 0	15,00	> 2298,85	NI	Esc 0	10,00	> 2298,85	NI				
RFL	Esc 1	15,0	251,92	Alt	Esc 1	20,0	98,08	NI	Esc 1	20,00	135,71	NI	Esc 2	35,00	105,00	NI				
SRS	Esc 3	60,0	1282,05	Alt	Esc 1	15,0	1318,57	NI	Esc 1	15,00	1107,86	Alt	Esc 1	10,00	1092,86	Alt				
SJT	Esc 1	2,5	265,00	NI	Esc 1	2,5	186,43	NI	Esc 0	2,50	283,91	Alt	Esc 0	1,25	144,23	NI				
SiAv	Esc 1	12,5	93,28	NI	Esc 1	10,0	42,82	NI	Esc 1	7,50	36,60	NI	Esc 1	7,50	46,67	NI				
TOF	Esc 1	60,0	138,57	NI	Esc 1	30,0	136,54	NI	Esc 1	10,00	38,46	NI	Esc 1	10,00	33,57	NI				
TSS	Esc 3	60,0	1160,90	NI	Esc 1	25,0	882,14	NI	Esc 1	15,00	347,86	NI	Esc 1	15,00	347,86	NI				
VO	Esc 1	10,0	29,42	NI	Esc 1	10,0	50,83	NI	Esc 1	2,50	37,24	NI	Esc 0	0,00	33,97	NI				
VSS	Esc 1	20,0	61,43	NI	Esc 1	30,0	70,00	Alt	Esc 0	30,00	60,71	Alt	Esc 1	20,00	73,70	NI				

QC=Quadro Clínico Esc=Score PDN=Prednisona em mg IgE=Porcentual de Imunoglobulina E (considerando limite da normalidade 100%) Alt=Alterado NI=Normal PCR=Prof. C Reativa

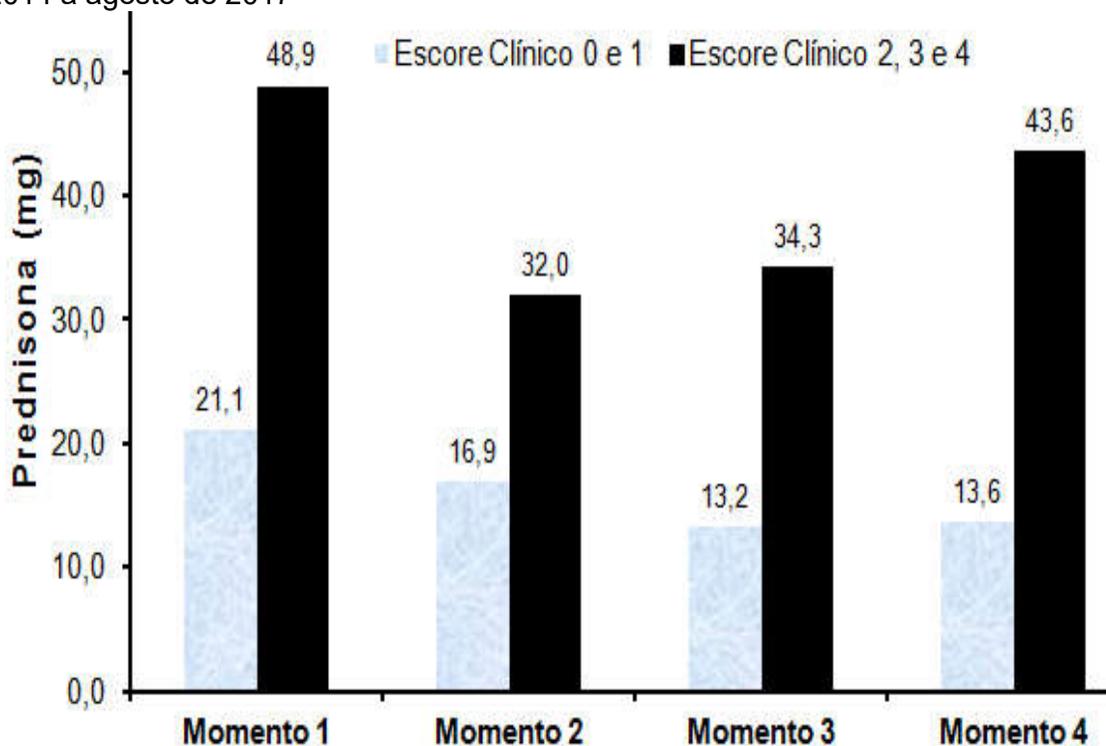
A Tabela 6 mostra as estatísticas descritivas dos valores de PDN de acordo com os diferentes quadros clínicos avaliados no estudo em cada um dos momentos, expresso pictoricamente no gráfico 1.

Tabela 6 - Média da dose diária de prednisona em mg, de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico em quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017

Momento	Escore clínico				Valor p ¹
	n	0 e 1 Média±DPM	n	2, 3 e 4 Média±DPM	
1	39	21,1±14,0	13	48,9±18,7	<0,001
2	47	16,9±9,0	5	32,0±13,0	0,019
3	42	13,2±8,4	10	34,3±19,4	<0,001
4	45	13,6±10,9	7	43,6±15,5	<0,001

¹Valor p referente ao teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$). DPM = Desvio Padrão da Média.

Gráfico 1 - Média da dose diária de prednisona em mg, de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico em quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017



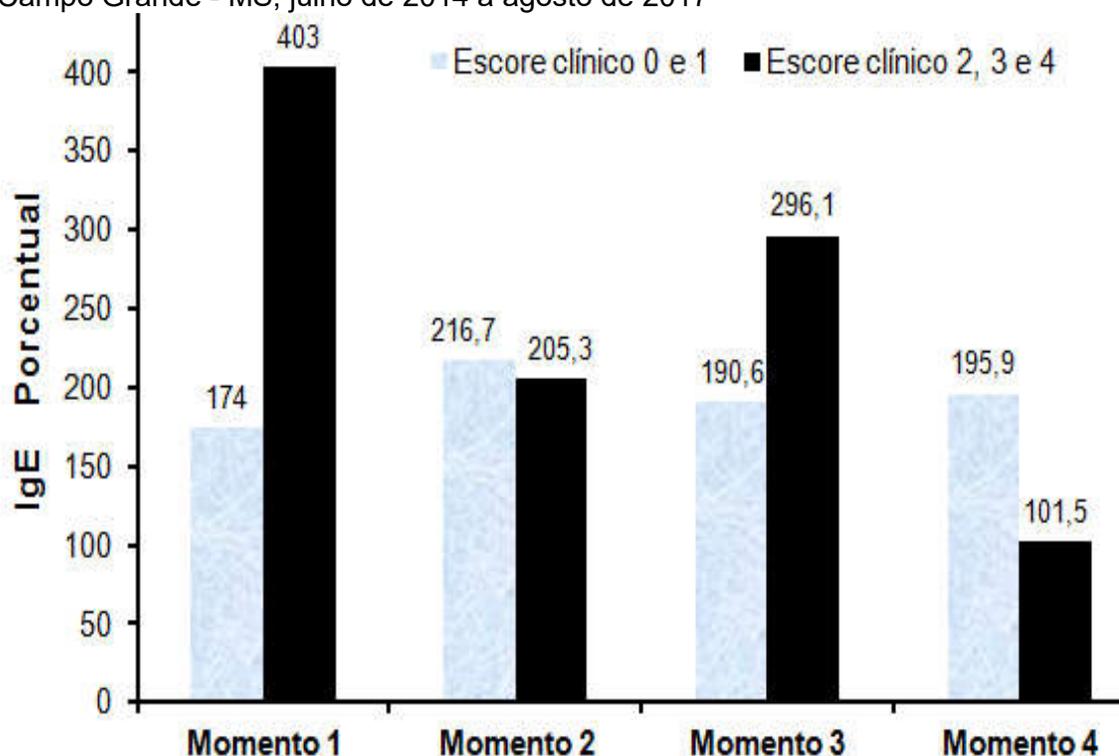
A Tabela 7 mostra as estatísticas descritivas dos valores de IgE de acordo com os diferentes quadros clínicos avaliados no estudo em cada um dos momentos, expresso pictoricamente nos gráficos 2 e 3.

Tabela 7 - Média porcentual dos valores dos níveis séricos de imunoglobulina E total de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico em quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017

Momento	Escore clínico				Valor p ¹
	n	0 e 1 Média±DPM	n	2, 3 e 4 Média±DPM	
1	39	174,0±286,3	13	403,0±417,5	0,009
2	47	216,7±385,2	5	205,3±153,1	0,220
3	42	190,6±390,2	10	296,1±388,0	0,134
4	45	195,9±380,9	7	101,5±106,4	0,748

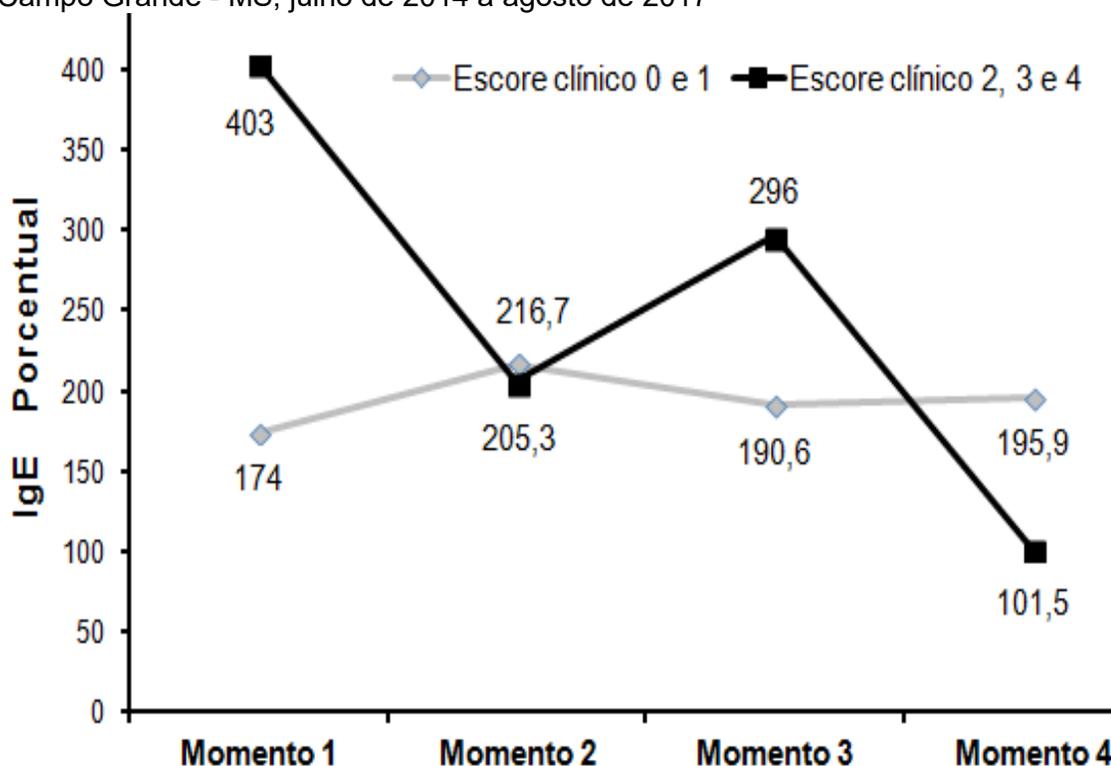
¹Valor p referente ao teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$). DPM = Desvio Padrão da Média.

Gráfico 2 - Média porcentual dos valores dos níveis séricos da imunoglobulina E total de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico em quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017



Objetivando facilitar a visualização de possível tendência evolutiva da IgE, foi produzido gráfico adicional com os mesmos dados do gráfico 2 em formato diferente.

Gráfico 3 - Média porcentual dos valores dos níveis séricos da imunoglobulina E total de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico em quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017



A Tabela 8 mostra a frequência porcentual da PCR em relação aos diferentes quadros clínicos avaliados no estudo em cada um dos momentos, e no conjunto de todos os momentos, expresso pictoricamente no gráfico 4 (PCR alterada e normal) e no gráfico 5 (PCR alterada isoladamente).

Tabela 8 - Resultado estatístico descritivo do percentual de ocorrência de alterações da proteína C reativa de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro diferentes momentos avaliados de acordo com o escore do quadro clínico - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017

Momento	Escore clínico	PCR				Valor p ¹
		Alterada		Normal		
		n	%	n	%	
1	0 e 1	11	28,2	28	71,8	1,000
	2, 3 e 4	4	30,8	9	69,2	
2	0 e 1	20	42,6	27	57,5	0,143
	2, 3 e 4	0	0,0	5	100,0	
3	0 e 1	28	66,7	14	33,3	0,156
	2, 3 e 4	4	40,0	6	60,0	
4	0 e 1	27	60,0	18	40,0	0,439
	2, 3 e 4	3	42,9	4	57,1	
Todos os momentos	0 e 1	86	49,7	87	50,3	0,063
	2, 3 e 4	11	31,4	24	68,6	

¹Valor P referente ao teste exato de Fisher a $p < 0,05$. "n" total de cada momento = 52. "n" de todos os momentos = 208

Gráfico 4 - Média percentual dos casos de proteína C reativa de 52 pacientes com pênfigo foliáceo para os quatro momentos individuais avaliados de acordo com normalidade ou alteração do exame, e do conjunto de 208 escores realizadas na junção todos os 4 momentos de avaliação de cada um destes 52 pacientes - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017

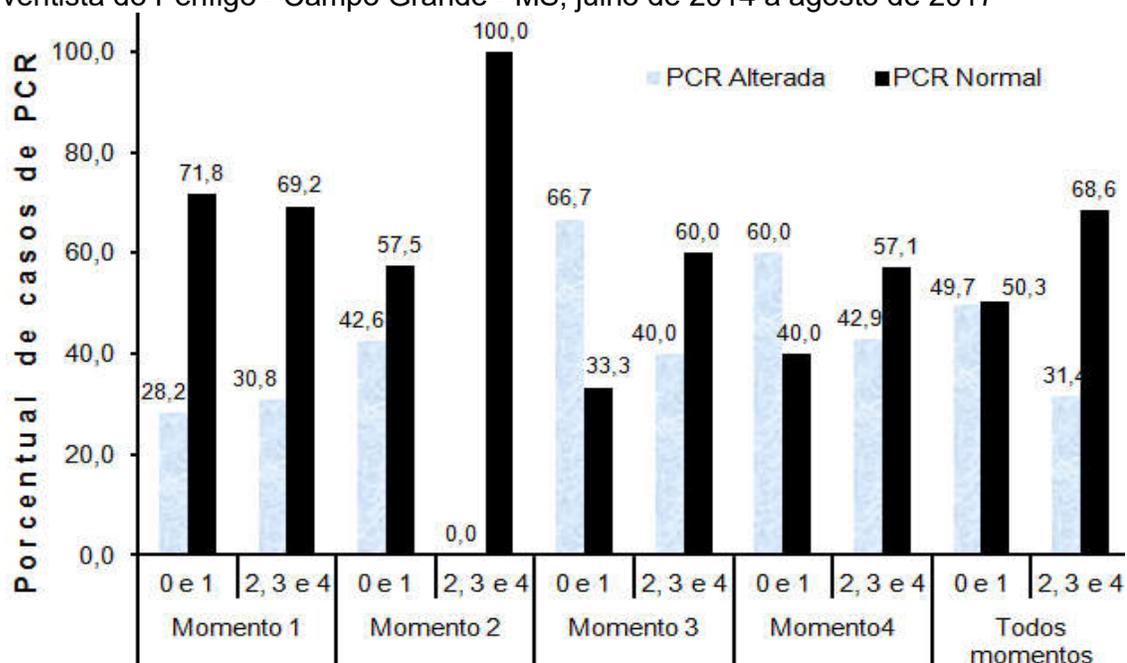
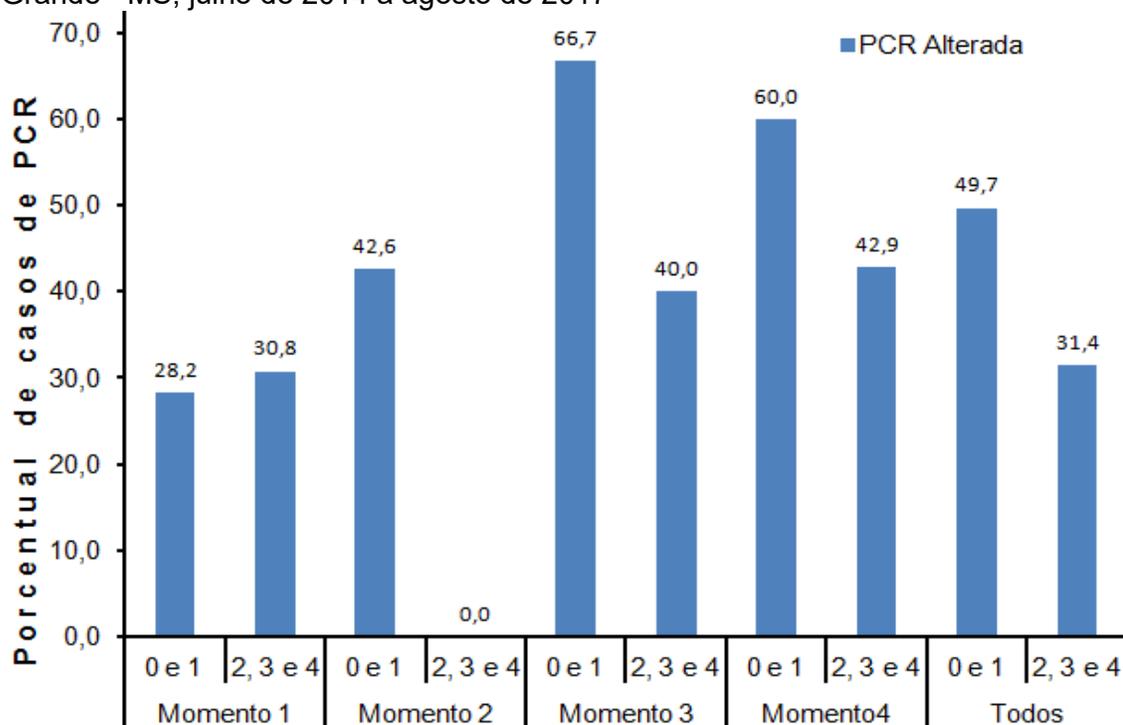
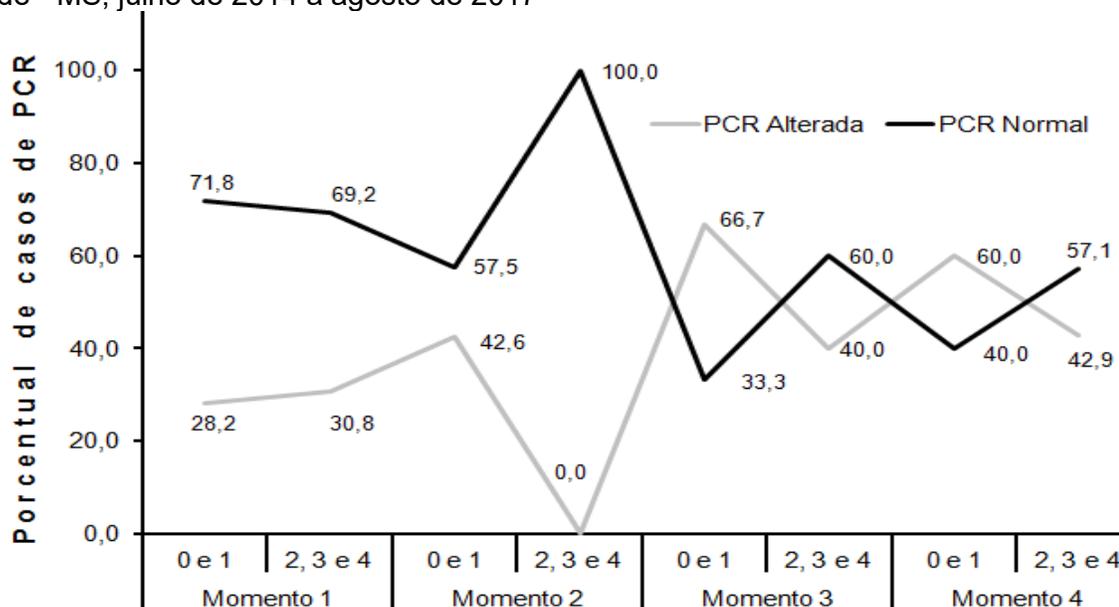


Gráfico 5 - Média percentual dos casos de proteína C reativa alterada de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os quatro momentos individuais e do conjunto de 208 escores realizadas na junção todos os quatro momentos de avaliação de cada um destes 52 pacientes - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017



Objetivando facilitar a avaliação de possível tendência evolutiva da PCR, foi produzido gráfico adicional com os mesmos dados do gráfico 4, para cada um dos momentos, excetuados os dados de soma de todos os momentos em formato diferente.

Gráfico 6 - Média porcentual dos casos de proteína C reativa de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os momentos individuais avaliados de acordo com normalidade ou alteração do exame - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017



A Tabela 9 mostra avaliação de associação da IgE e PCR de acordo com os diferentes quadros clínicos avaliados na junção de todos os escores clínicos, expressando-se no gráfico 5 apenas os resultados alterados da IgE e da PCR.

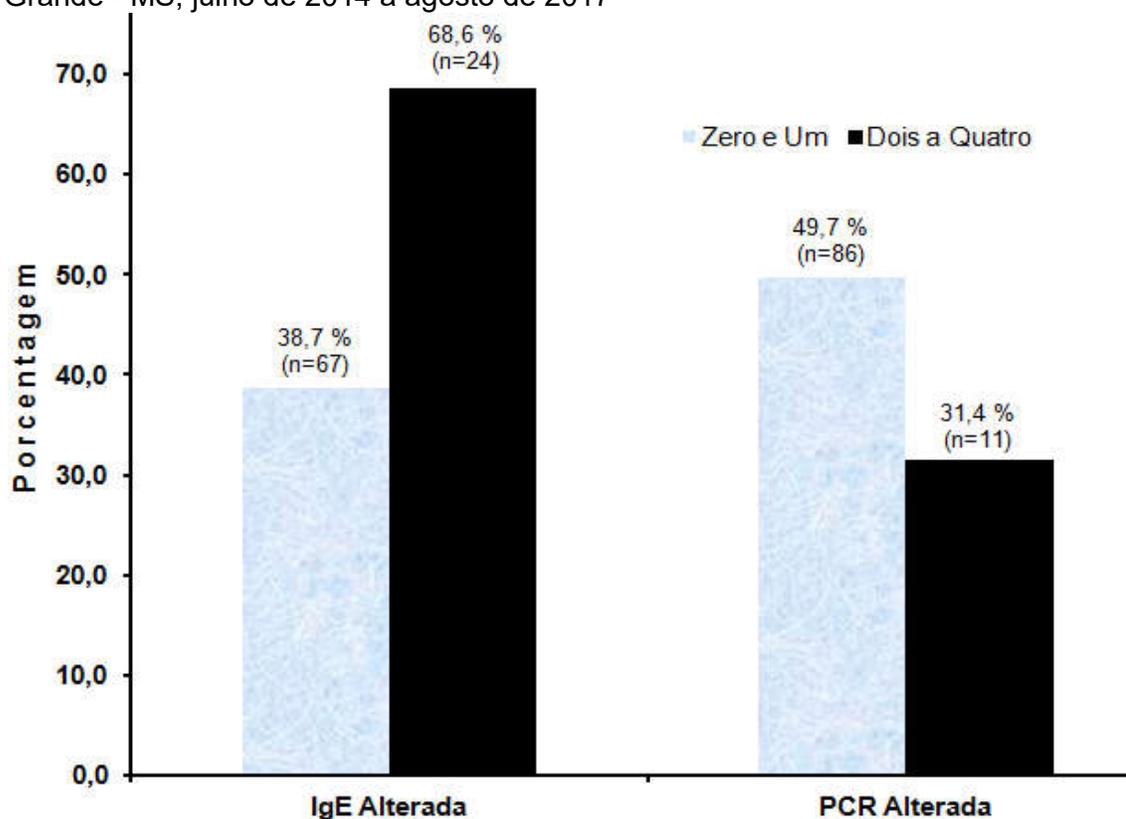
Tabela 9 - Resultado estatístico descritivo da porcentagem da imunoglobulina E total e da proteína C reativa classificadas entre normal e alterado, de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico, no conjunto de todas as 208 avaliações clínicas agrupadas - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017

Variável	Quadro clínico		Valor de p ¹
	0 e 1	2 a 4	
IgE %			
Normal	61,3 (106) a	31,4 (11) b	0,001
Aumentada	38,7 (67) b	68,6 (24) a	
PCR			
Normal	50,3 (87)	68,6 (24)	0,063
Aumentada	49,7 (86)	31,4 (11)	

¹Valor de p referente ao teste exato de Fisher a $p < 0,05$. "n" de todos os momentos = 208

Nota: Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Letras diferentes na linha indicam diferença significativa entre os escores de quadro clínico avaliados em relação à IgE normal e alterada.

Gráfico 7 - Média Porcentual da imunoglobulina E Total e da proteína C reativa alteradas nas quatro avaliações de 52 pacientes com pênfigo foliáceo endêmico para os diferentes momentos avaliados de acordo com a classificação entre normal e alterado no conjunto de todas as 208 avaliações - Hospital Adventista do Pênfigo - Campo Grande - MS, julho de 2014 a agosto de 2017



06 DISCUSSÃO

06 DISCUSSÃO

A amostra pré-selecionada, de 101 pacientes potencialmente elegíveis para a inserção neste estudo retrospectivo de três anos (julho de 2014 a agosto de 2017), sofreu redução expressiva, tendo em vista que deste grupo de pacientes, boa parte é oriundo de diversos estados, com dificuldades de retornar em tempo hábil.

Estes pacientes foram contatados gradualmente de acordo com o seu comparecimento ao hospital para atendimento clínico ou laboratorial, ou por carta e telegrama, sendo lhes apresentado o estudo e os seus objetivos. Embora oito pacientes tenham sido excluídos por diversas causas específicas, 41 pacientes foram excluídos do grupo inicial ou por falta de contato entre outubro de 2016 a agosto de 2017 para o preenchimento do TCLE e do questionário demográfico, ou porque devido à distância da cidade de origem, ao fazer revisões com grandes intervalos entre as consultas, não cumpriram o requisito de no mínimo quatro avaliações com os dados das dosagens de IgE total e PCR, com intervalo de no mínimo 20 dias entre a coleta das mesmas; e no máximo 60 dias de intervalo entre o exame laboratorial e a avaliação clínica.

Este intervalo mínimo entre as coletas relaciona-se com o tempo da meia vida da IgE de dois dias no soro e 15 dias quando fixada na superfície de mastócitos (CRUVINEL *et al.*, 2010; BARROS; SINI, 2015; PEREIRA; MOURA; CONSTANT, 2008). Assim sendo foi fixado o intervalo mínimo de 20 dias entre as coletas laboratoriais e os momentos de avaliações clínicas, para aceitação da inclusão destes dados no estudo.

Já o intervalo de no máximo 60 dias, foi definido em função de que sendo a população deste estudo composta de pacientes atendidos filantropicamente, que obtêm os resultados de exames ambulatoriais por meio do Sistema Único de Saúde, o tempo entre a coleta do sangue e a entrega dos resultados pode ser muito variável, chegando em casos de recoleta até a 45 ou 60 dias. Tendo em vista este fato, entendeu-se que avaliações clínicas cujos exames distassem mais de 60 dias da coleta, teriam tido significância menor para o profissional que realizasse o atendimento do paciente, e que o mesmo teria tomado as condutas terapêuticas sem ser influenciado pelos exames. Em função disso, optou-se por também descartar dados que extrapolassem este período. Adicionalmente cabe reiterar o fato de que mesmo

com esta cautela, nos dados selecionados, o intervalo máximo ocorrido entre a coleta dos exames e a revisão dos resultados dos mesmos juntamente com a quantificação do escore clínico foi de 49 dias. Quando avaliamos que a média de todos os intervalos entre a coleta e a avaliação clínica foi de 8,59 dias, e o intervalo entre coleta e avaliação clínica na maioria dos momentos (74,6%) foi menor do que 7 dias, demonstra-se a efetividade do cuidado selecionador dos dados, privilegiando avaliações clínicas com exames mais próximos.

A divisão dos casos por faixas etárias apontou uma maior ocorrência, nesta amostra, de casos de pacientes acima dos 30 anos, 71,2 % (n=37) o que difere de outros estudos. Nos casos relatados por Auad *et al.* (1970), 63% dos 154 pacientes avaliados eram menores de 30 anos. Subsequentemente o mesmo autor apresenta em 1972, uma série substancialmente maior com 2222 pacientes, onde também a maioria dos casos (60,2%) foi de pacientes abaixo de 30 anos. Possivelmente a diferença para o nosso estudo seja explicável devido à seleção de amostra retrospectiva, que em função da homogeneização de dados, terminou por privilegiar casos com momentos de avaliação em regime de internação mais frequentes, o que seria mais corriqueiro em pacientes de maior idade, devido a apresentarem mais comorbidades, ou ainda devido ao fato de que o nosso trabalho reuniu amostra substancialmente menor.

Em nosso estudo a divisão dos casos por sexo, apontou predomínio do sexo feminino 61,5% (n=32), fato sobre o qual não existe completa concordância entre os autores. AUAD *et al.* (1970), referem em um trabalho multicêntrico, com pacientes de São Paulo (SP), Goiânia (GO), Belo Horizonte (MG) e Rio de Janeiro (RJ), 50,6% dos casos do sexo feminino. Já em 1972, AUAD aponta em seu extenso trabalho sobre PFE em todo o estado de Goiás, o leve predomínio na sua amostra de pacientes do sexo masculino (53,59 %). Mais recentemente, avaliando pacientes oriundos do mesmo hospital de atuação de AUAD, outros pesquisadores apontam para discreta predominância de pacientes do sexo feminino (56,2 %) nos novos casos diagnosticados (SILVESTRE; NETTO, 2005).

O grau de escolaridade destes pacientes analisados foi baixo com 71,2 % (37 pacientes) tendo apenas o ensino fundamental incompleto, o que estaria relativamente próximo às estatísticas do grau de escolaridade da população (IBGE, 2015). Seria relevante a inclusão deste dado em mais estudos, no contexto de evolução de uma doença crônica, uma vez que a estabilização do quadro clínico estará na direta

proporção da capacidade de paciente e familiares instrumentalizarem o esquema posológico, e absorverem as orientações de estilo de vida disponibilizadas pelos médicos e pela equipe de apoio (APÊNDICE F).

Quanto ao aspecto de exposição ao ambiente rural atual, tanto ao responder sobre moradia em área rural, como ao falar sobre a atividade profissional em área rural naquele momento, a maioria dos pacientes negou tanto o domicílio recente nestas áreas, 63,5 % (n=43) como a atividade profissional rural na época da entrevista, 78,8% (n=41) refletindo uma possível tendência de urbanização do pênfigo foliáceo (CHIOSSI 2001; CHIOSSI; ROSSELINO, 2001), migração eventualmente causada tanto pela pressão seletiva do próprio nexo nosológico sobre a base genética de pacientes, como pela busca do tratamento para a doença. Adicionalmente com a queda da mortalidade na era pós cortisônica de 85-90% (AOKI; RIVITTI; DIAZ, 2015) para 3,3 a 15 % (CHAMS-DAVATCHI *et al.*, 2005; ALMUGAI-REN *et al.*, 2013), ocorre aumento da prevalência, o que também contribui para o incremento de casos urbanos. Estas flutuações populacionais não se sobrepõem conceitualmente aos padrões diferenciadores do PFE em relação ao pênfigo foliáceo clássico ou doença de Cazenave (CASTRO; PROENÇA, 1983) tendo em vista que mesmo nos pacientes referidos como urbanos no momento da avaliação, não há como excluir a origem, ou mesmo a exposição ao ambiente rural, até em função do crescimento na mídia do estímulo ao estilo de vida mais ecológico.

A referência de alergia cutânea, pulmonar ou nasal foi negativa na maioria dos pacientes tanto no que tange a alergia pessoal onde foi negada por 78,8% (n=41) sendo também negada com relação à alergia familiar em 65,4% (n=34), o que reduz a chance de possível viés relacionado às eventuais influências da correlação entre alergias e IgE, inquietação presente em outros estudos.

Pelo teste de Mann-Whitney não ocorreu diferença significativa do percentual da IgE entre os que referiram alergia pessoal e o que não referiram (p=0,853) como também entre os que referiram alergia familiar e os que não referiram (p=0,651) coerentemente ao encontrado no item anterior. Dado peculiar deste ponto do estudo foi que a taxa percentual média da IgE foi maior entre os que não referiram alergia tanto pessoal como familiar. Não se evidenciou diferença significativa do percentual da IgE pelo teste de Mann-Whitney dos pacientes que não referiram moradia rural e os que referiram moradia rural (p=0,537). Também não houve diferença significativa do

porcentual da IgE pelo teste de Mann-Whittney dos pacientes que não referiram atividade rural e os que referiram atividade rural ($p=0,206$).

Arbesman *et al.*, em artigo pioneiro de 1974, relatam o achado acidental de IgE extremamente alta (acima de 8000 UI/ml, o que em se considerando o valor de referência da época de até 300 UI, percentualizadamente chegaria a 2666,67%), durante a investigação etiológica de um paciente com doença bolhosa. Como o paciente não apresentasse doenças que pudessem explicar este resultado tão elevado (tais como eczema atópico, Síndrome de Wiskott Aldrich, dermatite acral entre outras doenças alérgicas), ao se obter o diagnóstico de penfigóide bolhoso, este achado conduziu a subsequente investigação em casos tanto de penfigóide bolhoso como pênfigo (provavelmente vulgar). Neste trabalho os resultados demonstraram aumento da IgE em 70 % dos pacientes com penfigóide bolhoso.

Em estudo realizado da década de 80, sobre hipersensibilidade cutânea mediada por IgE em pacientes com pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem), foi realizada avaliação da resposta a teste intradérmicos em casos de pênfigo foliáceo, que embora com pequena casuística, foi efetuado comparativamente a casos controle, demonstrando em termos alérgicos a concomitância entre alergia a poeira doméstica e fungos do ar nos pacientes de PFE (ROCHA; ANTUNES; PATRUS, 1988).

Em publicação de 2003 Abréu-Velez *et al.*, também encontraram níveis aumentados de IgE em dosagens pontuais (não seriadas) de pacientes portadores de PFE, e da mesma forma lançaram mão da realização de testes intradérmicos para *Dermatophagoides*, (positividade de apenas um caso da casuística de 51 pacientes), além de realizar duplo tratamento antiparasitário antes da coleta de amostra de soro para teste da IgE, cuidados estes que demonstram aqui também o objetivo de detecção de eventuais vieses capazes de produzir aumento da IgE.

Sem este objetivo de seleção de pacientes, em razão do uso de corticoterapia e o risco de hiperinfestação e disseminação da estrongiloidíase, que apresenta alto grau de mortalidade (AL MASLAMANI *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2007; CRUZ; REBOUÇA; ROCHA, 1966; TAVARES-NETO *et al.*, 1991), rotineiramente aos pacientes atendidos no Departamento de Dermatologia do Hospital Adventista do Pênfigo Ihes é receitada terapia antiparasitária semestralmente (albendazol 400 mg/dia durante cinco dias). Desta forma esta terapia preventiva

também contribui para evitar outro fator passível de influenciar o resultado da IgE, como mencionado anteriormente, que seriam as verminoses.

Conforme já abordado na revisão de literatura, os fatores ambientais, vários deles ainda em investigação, são considerados relevantes tanto para o desencadeamento da doença, como para a manutenção da mesma (LOMBARDI *et al.*, 1992; AOKI *et al.*, 2004), especialmente tendo em vista que a resposta à picada de insetos envolve resposta mediada pela IgE (BARROS; SINI, 2015). Desta forma o entendimento da relação entre a IgE e os fatores ambientais dos pacientes fez parte do contexto envolvido, não tendo neste estudo demonstrado impacto específico.

Os testes subsequentes envolveram avaliação de escore clínico da própria instituição. Esta classificação de escores foi estruturada tendo em conta que quanto maior o número de áreas afetadas, e quanto maior o número de lesões bolhosas, crosto-erosadas, ou verrucosas, maior a gravidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes.

Observou - se que pacientes com escores zero e um, usaram doses significativamente menores de PDN ($p < 0,001$) quando comparados aos pacientes dos escores dois, três e quatro. Este fato coerentemente ao que era esperado, tendo em vista que em estágios clínicos de menor gravidade, demandam menores doses diárias de PDN que estágios mais graves, convalidou a fidedignidade dos dados retrospectivos obtidos. Adicionalmente tendo em vista que este escore de classificação de gravidade foi proposto e é utilizado pelo HAP, este achado reforça a validade deste escore. Uma vez que o objetivo da inserção dos dados da PDN era especificamente a validação destes aspectos, não foram realizados testes adicionais envolvendo a mesma.

Observou - se que níveis alterados de IgE foram mais frequentes nos estágios mais graves de PFE. A comparação entre o escore do quadro clínico e o valor percentual da IgE, pelo teste de Mann-Whitney demonstrou significância apenas no momento um ($p = 0,009$), mas a evolução deste percentual nos valores dos escores mais altos, como mostrado no gráfico 3, abre a possibilidade de que esse aspecto represente uma tendência evolutiva a ser pesquisada. Este estímulo à pesquisa se reforça na transformação da IgE de variável quantitativa, em variável nominal (definida como normal ou alterada), para análise de todos os momentos em conjunto pelo teste exato de Fisher, que apresentou alta significância ($p = 0,001$), conforme demonstrado na tabela 9 e no gráfico 7.

O estudo da IgE nas doenças bolhosas vem crescendo progressivamente ao longo do tempo. No artigo que cremos ser o primeiro a abordar o tema, Arbesman *et al.* (1974), abordando o tema da IgE no penfigóide bolhoso e em pênfigo (possivelmente o vulgar), nas 20 referências citadas, não há referências conjuntas às doenças bolhosas e IgE. O trabalho de Bruns, Ablin e Guinan (1978), cita o trabalho de Arbesman *et al.*, e amplifica o espectro das pesquisas, demonstrando a IgE elevada no PFE em relação ao pênfigo vulgar. Este trabalho ora realizado segue na linha da busca do entendimento da dinâmica da IgE no PFE, procurando agregar dados ao entendimento fisiopatológico da doença.

Em 1984, Bonifazi e Meneghini descrevem o comportamento da IgE em uma variante do penfigóide bolhoso, o *herpes gestationis* (atualmente denominado como *penfigóide gestationis*), onde apesar de extensas lesões na mãe, e algumas lesões no recém-nato, a IgE Total se encontrava aumentada apenas na mãe, com valores normais no recém-nato. Este aumento da IgE materna levou a investigação de outras possíveis causas por meio de IgE Rast, com resultados negativos. A normalidade da IgE Total no recém-nato, que mesmo assim apresentava lesões bolhosas, sugere a participação apenas subsidiária da IgE no processo de desencadeamento das bolhas dermo-epidérmicas do *herpes gestationis*.

Na publicação de Rocha, Antunes e Patrus (1988), ao realizarem a avaliação da hipersensibilidade cutânea no PFE, diferentemente dos demais estudos, a IgE foi estudada por meio de testes intradérmicos com anti-IgE em duas concentrações, em vez de dosagens sanguíneas. Adicionalmente foram realizados testes para fungos do ar, poeira doméstica e para *Dermatophagoides*. Foi obtido para as respostas à IgE, fungos e poeira significância de $p < 0,01$. Já em 1988, aquele trabalho levantava a hipótese deste aumento da IgE estar relacionado à reação a antígenos da saliva de inseto hematófago. Nosso trabalho soma a esta busca do entendimento do papel da IgE no PFE.

O relato de um caso de epidermólise bolhosa adquirida efetuado por Miyake *et al.* (2001), mostrou correlação do nível da IgE total com a gravidade da doença, realizando dosagens seriadas ao longo do processo terapêutico. Adicionalmente a dosagem de IgE Rast mostrou positividade à alérgenos ambientais como poeira doméstica, ácaros e *Candida albicans*.

Ainda no contexto ambiental outra linha de pesquisa inovadora foram três trabalhos sequenciais de Qian *et al.* de 2011, 2012 e 2015. Em 2011 foi publicado

estudo mostrando anticorpos anti-desmogleína 1 das classes IgE, IgM e IgG4. Subsequentemente este mesmo grupo reportou em 2012 a presença de reatividade cruzada entre autoanticorpos IgE e IgG4 anti-desmogleína 1 e substâncias da saliva da *Lutzomyia longipalpis* (mosquito transmissor da Leishmaniose). Em 2015 este grupo publica dado adicional correlacionando a presença de IgE contra este antígeno (LJM11), em concomitância com IgG4 monoclonal correspondendo à evolução clínica. Nosso trabalho enfoca a questão evolutiva do escore clínico do paciente com PFE e da inclusão de dosagens seriadas da IgE Total neste seguimento.

Como desaguadouro dos estudos sobre a relação entre a IgE e as doenças bolhosas, o uso de imunobiológico específico anti-IgE omalizumabe já foi reportado em pacientes portadores de penfigóide bolhoso com altos índices de IgE em situações não responsivas às terapias convencionais, em quatro relatos de casos isolados e em outro com uma série de 10 pacientes, com algumas respostas promissoras (CHIA; MYDLARSKI, 2016).

Com relação à PCR no PFE, existe desde a década de 1960, interesse no acompanhamento e entendimento dos mediadores inflamatórios desta doença. Dr. Tancredo A. Furtado encontrou positividade da PCR de 85 % dos doentes em atividade clínica (FURTADO, 1960 apud FRANQUINI *et al.*, 1994). Esta porcentagem se mostrou um pouco menor (60 %) no estudo posterior de Franquini (1994). Neste estudo, dos 20 pacientes analisados, 17 deles, embora em atividade da doença, já estavam em uso de corticosteróides (Baum e Ziff, 1987 apud FRANQUINI *et al.*, 1994, sugerem que a corticoterapia poderia suprimir a PCR). Dos 20 pacientes, nove já tinham a PCR normal na etapa inicial do acompanhamento, com a doença ativa. Foi repetida a coleta dos exames apenas mais uma vez, e somente em quatro pacientes, de acordo com a melhora clínica, sendo que um deles fazia parte do grupo que mesmo em fase ativa da doença apresentava PCR normal. Dois pacientes deste grupo de quatro que repetiu a PCR apresentaram negativação com o tratamento e outro deles apresentou apenas melhora. Este acompanhamento não foi realizado dentro de um elo sequencial programado, sendo norteado pela evolução clínica de cada caso.

Em nosso estudo a avaliação da relação entre os escores clínicos grupados em relação à PCR, não demonstrou significância entre nenhum dos pares de escores avaliados momento a momento pelo teste exato de Fisher, nem tampouco na junção de todas as 208 avaliações. Os resultados apresentaram-se de forma incon-

gruente, com aumentos maiores da PCR nos momentos de avaliação clínica dois, três e quatro (vide Tabela 8 e gráficos 3 e 4), justamente nos pacientes controlados e casos de atividade leve da doença (escores zero => doença controlada / escore um => quadro com menos de 20 lesões em até duas áreas), e valores normais nos casos de atividade mais intensa do PFE (escore dois => entre 21 a 50 lesões ou abaixo de 21 lesões, mas afetando 3 áreas, escore três => acima de 51 lesões ou acima de 21 lesões distribuídas em todas as áreas, e escore quatro => doença em fase eritrodérmica).

No único momento onde porcentualmente a PCR se mostrou maior nos escores da doença mais intensa que na doença leve, a relação também não foi significativa ($p=1,000$). Na junção de todos os momentos de avaliação também ocorreu este fenômeno inusitado de aumento da PCR nos escores de menor atividade clínica e valores normais nos momentos de maior atividade clínica.

Esta ocorrência é algo inesperado para um mediador inflamatório que seria mais provável de estar numa porcentagem de resultados aumentados exatamente nos escores dois a quatro, por serem estes os momentos de maior intensidade da doença. Outro ponto interessante a ponderar foi a irregularidade dos resultados percentuais da PCR, conforme demonstrado no gráfico 6, o que não aponta para uma tendência no acompanhamento evolutivo da PCR e na atividade clínica dos casos de PFE neste estudo.

Seriam necessários estudos da PCR em casos de PFE virgens de tratamento para excluir a possibilidade de eventual influência da corticoterapia sobre estes resultados.

Na comparação entre estes dois tipos de exames laboratoriais realizada no gráfico 7, demonstra-se sugestivo o potencial de uso da IgE no seguimento evolutivo dos casos de PFE. Para a PCR não se demonstra neste estudo esta utilidade evolutiva nos casos de PFE.

07 PERSPECTIVAS FUTURAS

07 PERSPECTIVAS FUTURAS

Estes conjuntos de dados da IgE descortinam possibilidades do seu uso no seguimento evolutivo dos pacientes de PFE. Desta forma, após validações prospectivas, com maior casuística, a avaliação da IgE dosada em intervalos controlados, poderia ser usada como auxílio nos momentos de dúvida clínica, contribuindo nas decisões terapêuticas, de acordo com o comportamento sequencial dos resultados da IgE.

Nos pacientes com níveis expressivos de IgE, poderia ser proposta a realização de estudos com IgE específica (IgE RAST), para insetos hematófagos, comparando-se a subpopulação que se apresente com aumento da IgE total com o restante do grupo de pacientes,

Adicionalmente avaliar nos casos recalcitrantes de PFE, que apresentem altos níveis de IgE, o potencial terapêutico do omalizumab.

Com relação à PCR, tendo em vista os resultados incongruentes ocorridos neste estudo, torna-se complexa a ampliação dos horizontes devido à multiplicidade de fatores potencialmente envolvidos, porém em função destes resultados caberia a especulação de que o PFE não seja uma doença de participação inflamatória primária na sua etiopatogenia, sendo passível a avaliação futura do papel de outros elementos da cadeia de mediadores inflamatórios, tal como as interleucinas, no processo evolutivo da doença.

08 CONCLUSÕES

08 CONCLUSÕES

O pênfigo foliáceo ainda é uma doença presente no Centro-Oeste e nos estados circunvizinhos.

Neste estudo a maioria dos pacientes foi do sexo feminino, entre 31 e 60 anos de idade, de baixa escolaridade, e com moradia e atividade em área urbana.

É necessária a realização de estudos epidemiológicos multicêntricos, para ampliar o discernimento da real situação epidemiológica atual da doença.

Este trabalho abre possibilidades adicionais no uso da dinâmica da IgE no seguimento clínico dos casos de PFE.

São necessários estudos multicêntricos, prospectivos, para validar o potencial do uso das dosagens seriadas da IgE, no acompanhamento da gravidade e evolução desta dermatite.

A dosagem seriada da PCR neste estudo apresentou resultados incongruentes com a evolução clínica. São necessários estudos adicionais para reavaliação do uso deste exame no PFE.

09 REFERÊNCIAS

09 REFERÊNCIAS

ABRÉU-VÉLEZ, A. M.; WARFVINGE, G.; HERRERA, W. L.; ABRÉU-VÉLEZ, C. E.; MONTOYA F.; HARDY, D. M.; BOLLAG, W. B.; HASHIMOTO, K. Detection of mercury and other undetermined materials in skin biopsies of endemic pemphigus foliaceus. **The American journal of dermatopathology**, v. 25, n. 5, p. 384-391, 2003.

ABRÉU-VÉLEZ, A. M.; REASON, I. J. M.; HOWARD, M. S.; ROSELINO, A. M. Endemic pemphigus foliaceus over a century: Part I. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 51-59, 2010a.

ABRÉU-VÉLEZ, A. M.; REASON, I. J. M.; HOWARD, M. S.; ROSELINO, A. M. Endemic pemphigus foliaceus over a century: Part II. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 2, n. 3, p. 114-125, 2010b.

AL MASLAMANI, MONA A.; SOUB, H. A.; AL KHAL, A. L.; AL BOZOM, I. KHATTAB, M. A.; CHACKO K. Strongyloides stercoralis hyperinfection after corticosteroid therapy: a report of two cases. *Annals of Saudi medicine*, v. 29, n. 5, p. 397, 2009.

ALMUGAIREN, N.; HOSPITAL, V.; BEDANE, C.; DUVERT-LEHEMBRE, S.; PICARD, D.; TRONQUOY, A. F.; HOUIVET, E.; D'INCAN, M.; Joly, P. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium-and high-dose corticosteroids. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 4, p. 583-588, 2013.

AMAGAI, M. Pênfigo. In BOLOGNIA, J.L.; JORIZZO, J.L.; RAPINI, R.P. (Org.). **Dermatologia**, p. 417-429, 2 ed. Espanha, Elsevier, 2008.

ANDRADE, S. M. A., **Resolução nº 466/12 e Resolução Nº 196/96: Elementos diferenciais**, 2013. Disponível em <http://www.ufrgs.br/cep/resolucoes/resolucao-196-e-466-comparacao/at_download/file>. Acesso em 07/09/2017.

ANGULO, J. J. Attempts to isolate a virus from pemphigus foliaceus cases. **AMA Archives of dermatology and syphilology**, v. 69, n. 4, p. 472-474, 1954.

AOKI, V.; MILLIKAN, R. C.; RIVITTI, E.A.; HANS-FILHO, G.; EATON, D. P.; WARREN, S. J. P.; LI, N.; HILARIO-VARGAS J.; HOFFMANN, R. G.; DIAZ, L. A. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). In: **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**. Elsevier, 2004. p. 34-40.

AOKI, V.; RIVITTI, E. A.; DIAZ, L. A. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. **The Journal of dermatology**, Japanese Dermatological Association v. 42, n. 1, p. 18-26, 2015.

AOKI, V.; RIVITTI, E. A.; ITO, L. M.; HANS-FILHO, G.; DIAZ, L. A. Perfil histórico da imunopatogenia do pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem), Historical profile of

the immunopathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 3, p. 287-292, maio/jun. 2005.

AOKI, V.; SOUSA, J. X.; DIAZ, L. A.; & COOPERATIVE GROUP ON FOGO SELVAGEM RESEARCH. Pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. **Dermatologic clinics**, v.29, n. 3; p. 413-418, 2011.

ARBESMAN, C. E.; WYPYCH, J. I.; REISMAN, R. E.; BEUTNER E. H. IgE levels in sera of patients with pemphigus or bullous pemphigoid. **Archives of dermatology**, v. 110, n. 3, p. 378-381, 1974.

AUAD, A.; CASTRO, R. M.; FRAGA, S.; FURTADO, T. A.; ROSSI, D. M.; RIVITTI, E. A.; SAMPAIO, S. A. P. The treatment of Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *International Journal of dermatology*, v. 9, n. 2, p. 130-136, 1970.

AUAD, A. Pênfigo foliáceo sul-americano no Estado de Goiás. **Revista de Patologia Tropical**, v. 1, n. 2, p. 293-346, 1972.

BARROS, M.T.; SINI, B. C. O papel biológico da IgE. In: Kalil, J. (Org.) **Alergia & Imunologia: aplicação clínica**. Atheneu, 2015. p. 29-38.

BEUTNER, E. H.; JORDON, R. E. Demonstration of Skin Antibodies in Sera of Pemphigus Vulgaris Patients by Indirect Immunofluorescent Staining. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 117, n. 2, p. 505-510, 1964.

BEUTNER, E. H.; PRIGENZI, L. S.; HALE, W.; LEME, C. A.; BIER, O. G. Immunofluorescent Studies of Autoantibodies to Intercellular Areas of Epithelia in Brazilian Pemphigus Foliaceus. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 127, n. 1, p. 81-86, 1968.

BONIFAZI, E.; MENEGHINI, C. L. *Herpes gestationis* with transient bullous lesions in the newborn. **Pediatric Dermatology**. v.1, n. 3, p. 215–218, 1984.

BORGES, C. B. **Perfil evolutivo dos casos novos de pênfigo foliáceo endêmico ou fogo selvagem atendidos no hospital de referência do estado de Goiás, HDT/AA. 1987-2006**. Dissertação de mestrado Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, 2008.

BRUNS, G. R.; ABLIN, R. J.; GUINAN, P. D. Serum immunoglobulin E in pemphigus. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 71, n. 3, p. 217-218, 1978.

CAMPBELL, I.; REIS, V.; AOKI, V.; CUNHA, P.; HANS-FILHO, G.; ALVES, G.; ROCHA, R.; FRIEDMAN, H. Pênfigo foliáceo endêmico: fogo selvagem. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 1, p. 13-33, jan./fev. 2001.

CASTRO, R. M.; PROENÇA, N. G. Semelhanças e diferenças entre o fogo selvagem e o pênfigo foliáceo de Cazenave. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 58, n. 3, p. 137-9, 1983.

CASTRO, R. M.; ROSCOE, J. T.; SAMPAIO, S. A. P. Brazilian pemphigus foliaceus. **Clinics in dermatology**, v. 1, n. 2, p. 22-41, 1983.

CHAMS-DAVATCHI, C.; VALIKHANI, M.; DANESHPAZHOOH, M.; ESMAILI, N.; BALIGHI, K.; HALLAJI, Z.; BARZEGARI M.; AKHIANI, M.; GHODSI, Z.; MD, MORTAZAVI H., NARAGHI, Z. Pemphigus: analysis of 1209 cases. **International journal of dermatology**, v. 44, n. 6, p. 470-476, 2005.

CHIA, J. C.; MYDLARSKI, P. R. Dermatologic uses of omalizumab, *Journal of Dermatological Treatment*, v.28, n.4, p. 332-337, 2016.

CHIOSSI, M. P. V. **Titulação de anticorpos séricos anti-epiteliais e células dendríticas no pêmfigo foliáceo endêmico**. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, Ribeirão Preto-SP, 2001.

CHIOSSI, M. P. V.; ROSELINO, A. M. F. Endemic Pemphigus foliaceus ("Fogo selvagem"): a series from the Northeastern region of the State of São Paulo, Brazil, 1973-1998. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 2, p. 59-62, 2001.

CHRISTMAN, D. R. *Savage Fire* 1ª ed. Washington D. C. Review and Herald Publishing Association, p. 99-144.

COUNTER, C. E. The disease called wildfire. **AMA Archives of Dermatology**, v. 80, n. 4, p. 391-397, 1959.

CRUVINEL, W. M.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.

CRUZ, T.; REBOUÇAS, G.; ROCHA, H. Fatal strongyloidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 275, n. 20, p. 1093-1096, 1966.

CUNHA, D. F. ; VIEIRA, C. O.; SILVA, G. P.; ERÉDIA, G. R.; TEIXEIRA, V. P. A. Reação de fase aguda e parasitismo na veia central da supra-renal de chagásicos crônicos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 27, n. 2, p. 83-86, Jun. 1994.

CUNHA, P. R.; BARRAVIERA, S. R. C. S. Dermatoses bolhosas autoimunes. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 2, p. 111-24, 2009.

DAHER, S.; GALVÃO, C.; ABE, A.; COCCO R. Diagnóstico em doenças alérgicas mediadas por IgE. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, v. 32, n. 1, p. 3-8, 2009.

DENARDI, C. A. S.; CASELLA FILHO, A.; CHAGAS, A. C. P. A proteína C-reativa na atualidade. **Revista da SOCERJ**, v. 21, n. 5, p. 329-34, 2008.

DE SOUZA, L. R. Um método terapêutico adotado no tratamento do pênfigo foliáceo. **Ministério da Saúde-Departamento nacional de Saúde-Divisão de organização hospitalar**, p. 7-43, 1955.

DIAZ, L. A.; SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E. A.; MARTINS, C. R.; CUNHA, P. R.; LOM-BARDI, C.; ALMEIDA, F. A.; CASTRO, R. M.; MACCA, M. L.; LAVRADO, C.; HANS-FILHO, G.; BORGES, P.; CHAUL, A.; MINELLI, L.; EMPINOTTI, J. C.; FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I.; LABIB, R. S.; ANHALT, G. J.; Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): I Clinical features and immunopathology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 20, n. 4, p. 657-669, 1989a.

DIAZ, L. A.; SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E. A.; MARTINS, C. R.; CUNHA, P. R.; LOM-BARDI, C.; ALMEIDA, F. A.; CASTRO, R. M.; MACCA, M. L.; LAVRADO, C.; HANS-FILHO, G.; BORGES, P.; CHAUL, A.; MINELLI, L.; EMPINOTTI, J. C.; FRIEDMAN, H.; CAMPBELL, I.; LABIB, R. S.; ANHALT, G. J.; Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 92, n.1, p. 4-12, Jan 1989b.

FRANQUINI JUNIOR J.; ADAD, S. J.; MURTA A. H. C.; MORAIS, C. A.; TEIXEIRA V. P. A.; RODRIGUES JUNIOR V. Provas de atividade inflamatória no pênfigo foliáceo endêmico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 27, n. 1, p. 25-29, jan./mar. 1994.

FREITAS, T. H. P. D.; SOUZA, D. A. F. D. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I: Principais efeitos adversos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2007.

HANS, L. Günter Hans, Um verdadeiro Médico Missionário 1ª ed. São Paulo; **Edito-ra Novo Dia**, 2014, p. 62, 81-82, 103-104.

HANS-FILHO, G.; AOKI, V.; RIVITTI, E.; EATON, D. P.; LIN, M. S.; DIAZ, L. A. En-demic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)—1998. **Clinics in dermatology**, v. 17, n. 2, p. 225-235, 1999.

HANS-FILHO, G. Mato Grosso do Sul e o crescimento do Fogo Selvagem. “Os tra-tamentos”. In GONTIJO, G., ANTÔNIO, J.R.; O segundo século : As grandes verdades de uma sociedade centenária. **Sociedade Brasileira de Dermatologia** p. 170, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, **Pesquisa Nacional por Amostra de Do-micílios 2007/2015**. Disponível em <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/educacao/anos-de-estudo.html>>. Acesso em 10 set. 2017.

ITO, L. M. **Evolução clínica, sorológica e terapêutica dos doentes de pênfigo foliáceo do ambulatório de doenças bolhosas autoimunes do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universi-dade de São Paulo no período de 1991 a 2002**. Dissertação 134 folhas (Mestrado

em Ciências). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

LIMA, S.F.A.; Fogo Selvagem in **100 anos em memórias** - Associação Sul Matogrossense da Igreja Adventista do Sétimo Dia, 2015, p.46-57.

LOMBARDI, C.; BORGES, P. C.; CHAUL, A.; SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A.; FRIEDMAN, H. ; MARTINS, C. R.; SANCHES JR., J. A.; CUNHA, P. R.; HOFFMANN, R. G.; DIAZ, L. A. Environmental risk factors in the endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem). **Journal of Investigative Dermatology**, v. 98, n. 6, p. 847-850, 1992.

MAN, S. F. P. CONNETT, J. E.; ANTHONISEN, N. R.; WISE, R. A.; TASHKIN, D. P.; SIN, D. D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v. 61, n. 10, p. 849-853, 2006.

MIYAKE, H.; MORISHIMA, Y.; KOMAI, R.; HASHIMOTO, T.; KISHIMOTO, S. Epi-dermolysis bullosa acquisita: correlation of IgE levels with disease activity under successful betamethasone/dapsone combination therapy. **Acta Dermatovenereologica** v. 81, n. 6, p 429, 2001.

OLIVEIRA, L. A.; FRANKFURT, E.; BENFATTI-JUNIOR, W.; KANASHIRO, E. H. Y.; DUARTE, A. J. S. Anti-Desmoglein 1 and 3 Autoantibody Levels in Endemic Pemphigus Foliaceus and Pemphigus Vulgaris from Brazil. **Clinical laboratory**, v. 62, n. 7, p. 1209, 2016.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 12, p. 1805, 2003.

PEREIRA, A. C. D. S; MOURA, S. M.; CONSTANT, P. B. L. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 29, n. 2, p. 189-200, 2008.

PEREIRA, A. L. C.; BOLZANI, F. C. B.; STEFANI, M.; CHARLÍN, R. Uso sistêmico de corticosteroides: revisão da literatura. *Medicina Cutanea Ibero Latino Americana*, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007 (p38X2/p40f).

PINHEIRO, F. G.; FRANCO, A. M. R. Pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) em indígena Yanomami no Município de São Gabriel da Cachoeira, Estado do Amazonas, Brasil. **Revista Pan Amazônica de Saúde** v. 5, n. 2, p. 53-55, 2014.

PROENÇA, N. G.; CASTRO, R. M. Geografia médica do pênfigo foliáceo sul-americano **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 46, n. 3, p. 253-260, 1971.

PUPO, J. A. Aspectos originais do pênfigo foliáceo no Brasil **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 46, p. 53-60, 1971.

QIAN, Y.; PRISAYANH, P.; ANDRACA, E.; QAQISH, B. F.; AOKI, V.; HANS-FILHO, G.; RIVITTI, E.A.; DIAZ, L. A. IgE, IgM, and IgG4 Anti-Desmoglein 1 Autoantibody

Profile in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem) **Journal of Investigative Dermatology** v. 131, p. 985–987; 2011.

QIAN, Y.; JEONG J. S.; MALDONADO M.; VALENZUELA, J.G.; GOMES, R.; TEIXEIRA, C.; EVANGELISTA, F.; QAQISH, B.; AOKI, V.; HANS-FILHO, G.; RIVITTI, E.A.; EATON, D.; DIAZ, L. Cutting edge: Brazilian pemphigus foliaceus anti-desmoglein 1 autoantibodies cross-react with sand fly salivary LJM11 antigen. **Journal Immunology** v. 189, p. 1535–9, 2012.

QIAN, Y.; JEONG J, S.; ABDELADHIM M.; VALENZUELA, J.G.; AOKI, V.; HANS-FILHO, G.; RIVITTI, E.A.; DIAZ, L. IgE Anti-LJM11 Sand Fly Salivary Antigen May Herald the Onset of Fogo Selvagem in Endemic Brazilian Regions **Journal of Investigative Dermatology** v. 135, p. 913–915, 2015.

ROCHA, A. M. F.; ANTUNES, L.; PATRUS, O. A. Hipersensibilidade cutânea mediada por IgE em pacientes com pêfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 63, n. 4, p. 347-349, 1988.

ROSELINO, A. M. F.; ALMEIDA, A. M. Surto de Pêfigo Foliáceo Endêmico em Instituição para menores em Batatais, Estado de São Paulo, Brasil, 1988-1990. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 28, n. 1, p. 44-50, 1995.

ROSCOE, J. T.; DIAZ, L.; SAMPAIO, S. A. P.; CASTRO, R. M. ; LABIB, R. S.; TAKAHASHI, Y.; PATEL, H.; ANHALT, G. J. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 85, n. 6, p. 538-541, 1985.

SANTI, C. G.; SOTTO, M. N. **Immunopathologic characterization of the tissue response in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)**. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 44, n. 3, p. 446-450, 2001.

SANTOS, W. B.; MESQUITA, E. T.; VIEIRA, R. M. R.; OLEJ, B. COUTINHO, M.; AVEZUM, A. Proteína C reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.*, São Paulo ,v. 80, n. 4, p. 452-456, 2003.

SILVA, J. R. Que poderá ser o “pemphigus brasiliensis” de Sauvages? **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 23, n. 4 p. 273-9, 1948.

SILVESTRE M. C.; NETTO J. C. A. Pêfigo Foliáceo Endêmico: características sociodemográficas e incidência nas microrregiões do estado de Goiás, baseadas em estudo de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, Goiânia, GO **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 3, p. 261-6, 2005.

SOUSA JÚNIOR, J. X. **Avaliação da imunorreatividade contra desmogleína 1 e Trypanosoma cruzi em população de área endêmica para pêfigo foliáceo**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2012.

SOUZA, S. R.; AZULAY-ABULAFIA, L.; NASCIMENTO, L. V. Validação do índice de comprometimento cutaneomucoso do pêfigo vulgar para avaliação clínica de paci-

entes com pêfigo vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 284-91, 2011.

TAVARES-NETO, J.; ALVES, D. B.; FRANCISCON, J. U.; SERRANO, C. R. S. Estromgiloidíase em pacientes com pêfigo foliáceo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 24, n. 3, p. 145-149, 1991.

VAN BEEK, N.; SCHULZE, F. S.; ZILLIKENS, D.; SCHMIDT, E. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. **Expert review of clinical immunology**, v. 12, n. 3, p. 267-277, 2016.

VILLACORTA, H.; MASETTO, A. C., MESQUITA, E. T. Proteína C reativa: marcador inflamatório com valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo , v. 88, n. 5, p. 585-589, May 2007

10 APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa intitulada “**Di-nâmica da Proteína C Reativa e da Imunoglobulina E total como marcadores de Prognóstico e delineamento terapêutico em pacientes portadores de Pênfigo Foliáceo Endêmico**”, a ser conduzida no Hospital Adventista do Pênfigo, que tem o objetivo de melhorar controle do pênfigo foliáceo, e contribuir para o entendimento das causas do pênfigo foliáceo.

A participação nesta pesquisa envolverá o acesso aos seus dados clínicos (exames clínicos pessoais realizados em cada consulta médica ou em cada visita clínica durante a sua internação) e do acesso aos resultados dos exames laboratoriais que são trazidos a cada consulta ou que já são colhidos rotineiramente no Hospital Adventista do Pênfigo durante a sua internação, não sendo realizadas outras intervenções adicionais, e também não causando prejuízo em seu tratamento, caso não queira participar da pesquisa e/ou desistir em qualquer etapa da pesquisa.

A sua participação não trará custos adicionais ou vantagens materiais. Não há limite de idade para a participação neste estudo.

Os resultados deste estudo serão publicados, mas o seu nome não será divulgado, e os dados poderão ser utilizados em pesquisas futuras.

Quaisquer dúvidas que você tiver em relação à pesquisa ou a sua participação, antes ou depois do consentimento, podem ser perguntadas ao pesquisador Gerson Trevilato pessoalmente ou pelo telefone (67) 33232018. Para perguntas sobre os direitos como participante no estudo entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone (067) 33457187.

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Aceito em participar e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício. Ao assinar este termo, não estou desistindo de qualquer direito meu. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

Campo Grande, ____/____/____.

**APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE DADOS
GERAIS E ALÉRGICOS**

CODIFICAÇÃO

01-Qual a sua data de nascimento? ____/____/____

02-Sexo Feminino Masculino

03-Qual seu grau de escolaridade?

- a) Superior completo d) Superior incompleto
b) Ensino Médio completo e) Ensino Médio incompleto
c) Ensino Fundamental completo f) Ensino Fundamental incompleto

04-Apresenta algum tipo de alergia? Sim Não

SE RESPONDEU NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 6

05-Que tipo de alergia? (pode assinalar uma ou mais respostas)

- a) Pulmonar(Asma ou Bronquite) c) Nasal (Rinite)
b) Pele (Dermatite atópica) d) Pele (Urticária)
e) Pele (Picada de insetos) f) Alimentar => _____

06-Algum familiar apresenta algum tipo de alergia? Sim Não

SE RESPONDEU NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 8

07-Que tipo de alergia? (pode assinalar uma ou mais respostas)

- a) Pulmonar(Asma ou Bronquite) c) Nasal (Rinite)
- b) Pele (Dermatite atópica) d) Pele (Urticária)
- e) Pele (Picada de insetos) f) Alimentar => _____

08-Mora em área rural?

Sim Não

09-Trabalha em atividade rural?

Sim Não

APÊNDICE C - PROPOSTA DE ESTADIAMENTO EVOLUTIVO SIMPLIFICADO DO PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO

Objetivando definir parâmetros de mensuração, a serem aplicados na avaliação retrospectiva do papel da imunoglobulina E (IgE) e da proteína C reativa (PCR) evolutivamente, formalizou-se uma classificação objetivando ser de fácil aplicação e reprodutibilidade.

Para isso utilizamos a contagem de lesões descritas no momento da avaliação (independentemente do tipo de lesão), e do número de áreas cutâneas afetadas (dividindo todo o tegumento em 4 áreas: Crânio, Membros Superiores, Tronco e Membros Inferiores).

Estágio 0 (Doença controlada) - Apenas lesões maculosas lisas ou sem lesões.

Estágio 1 (Acometimento leve) - Até no máximo 20 lesões distribuídas em até 2 áreas.

Estágio 2 (Acometimento moderado) - Entre 21 a 50 lesões **OU**
Abaixo de 21 lesões, mas afetando 3 áreas.

Estágio 3 (Acometimento grave) - Acima de 51 lesões **OU**
Acima de 21 lesões distribuídas em todas as 4 áreas.

Estágio 4 (Acometimento gravíssimo) - Eritrodérmico.

APÊNDICE D – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETOS DE PESQUISA HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO

Título da Pesquisa: **DINÂMICA DA PROTEÍNA C REATIVA E DA IMUNOGLOBULINA E TOTAL COMO MARCADORES DE PROGNÓSTICO E DELINEAMENTO TERAPÊUTICO EM PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO.**

Pesquisador Responsável: Gerson Trevilato.

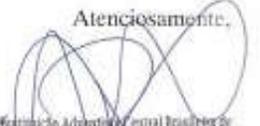
Solicito formalização da autorização para a realização da pesquisa supracitada, com previsão inicial de realização nos meses de janeiro e fevereiro de 2017, conforme os termos constantes no “Termo de compromisso para utilização de informações de prontuários” e na “Autorização Institucional do Comitê de Ética Médica do Hospital Adventista do Pênfigo”, respeitados os limites orçamentários propostos.

Esta pesquisa objetiva conduzir a melhora do manejo clínico da doença, facilitando a redução das doses terapêuticas de corticosteroides, levando assim a uma diminuição tanto da dose total utilizada como do tempo de exposição aos mesmos, diminuindo desta forma o impacto dos mesmos na morbiletalidade para os pacientes e subsequentemente levar a diminuição nos custos financeiros tanto para os pacientes como para os sistemas de saúde público e privados.

Assim sendo, para realização desta pesquisa, solicito formalmente o acesso aos dados dos prontuários dos pacientes atendidos no Departamento de Dermatologia do Hospital do Pênfigo no período compreendido entre novembro de 2013 e dezembro de 2016.

Reiteramos o fato de que esta pesquisa só será iniciada com a aprovação do “Comitê de Ética em Pesquisa” da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, após a apresentação do “Parecer de Aprovação”.

Atenciosamente,


 Fundação Adventista Central Brasileira de
 Educação e Assistência Social
 Hospital Adventista do Pênfigo
 Campo Grande, 14/10/2016
 Pierre M. Damasio


 Gerson Trevilato
 Pesquisador Principal


 Fundação Adventista Central Brasileira de
 Educação e Assistência Social
 Hospital Adventista do Pênfigo
 Campo Grande, 14/10/2016

APÊNDICE E-TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA DO HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO

Título da Pesquisa: **DINÂMICA DA PROTEÍNA C REATIVA E DA IMUNOGLOBULINA E TOTAL COMO MARCADORES DE PROGNÓSTICO E DELINEAMENTO TERAPÊUTICO EM PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO.**

Pesquisador Responsável: Dr. Gerson Trevilato

Como pesquisador (a) acima qualificado (a) comprometo-me a cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes do Departamento de Dermatologia, que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III. 3. i e III. 3. t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 466/12) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pela Diretoria da Instituição e pelo Comitê de Ética da Instituição.

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande (MS) 26/09/2016


Dr. Gerson Trevilato
Pesquisador Principal

APÊNDICE F-ORIENTAÇÕES DIETÉTICAS E DE ESTILO DE VIDA



Av. Dr. Günter Hans, 5885
 DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA
 Fone: (67) 3323-2018
 Fax: (67) 3323-2116
 Cx. Postal: 402
 CEP 79097 - 452
 Campo Grande - MS

ORIENTAÇÃO DIETÉTICA E DE ESTILO DE VIDA PARA PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO

- 01 - Procure manter uma alimentação rica em proteínas de origem vegetal (feijão, lentilha, soja, amendoim, castanhas, grão de bico, aveia em flocos, ervilha, etc).
- 02 - Quando for necessário o consumo de proteína de origem animal prefira ovos (em especial a clara) e queijo (o mais branco possível). Evite comer mais de 3 ovos por semana.
- 03 - Outra opção (embora menos aconselhável) seria o uso de frango sem a pele ou de peixes de escama e barbatana. Nunca use alimentos de origem animal que possam eventualmente estar associadas a crises de piora (tais como carne de porco ou de animais selvagens, camarão, frutos do mar, peixe de couro, etc.).
- 04 - Diminua o consumo de carboidratos (doces, açúcares, pão, arroz, batata, etc.) e gorduras ao mínimo possível, e prefira -os na forma integral (por exemplo, pão e arroz integrais). Diminua também o uso de sal e de condimentos estimulantes tais como pimenta, mostarda, etc (ou suspenda o que for possível).
- 05 - Use abundantemente frutas, sementes e verduras.
- 06 - Prefira o consumo de água ou sucos de frutas (evite refrigerantes e outras bebidas com corantes).
- 07 - Nunca use fumo (e evite ambientes com fumantes) e não use bebidas alcoólicas.
- 08 - Tome banho 2 vezes ao dia (manhã e noite) usando preferencialmente sabonete líquido infantil.
- 09 - Mantenha acompanhamento regular com nutricionista, para controle da glicose e do colesterol.
- 10 - Não se exponha regularmente ao sol, especialmente entre 09:00 e 16:00 hs.
- 11 - Use as medicações seguindo cuidadosamente os horários prescritos, sem interromper até nova orientação médica. Evite compartilhamento de objetos de uso individual com outras pessoas.
- 12 - Tendo em vista a natureza auto - imune da doença, e o caráter imunossupressivo do tratamento, diminua ao mínimo possível a exposição à poluentes ambientais.
- 13 - Para mulheres : Evite a gravidez enquanto estiver em uso da medicação. Caso pretenda engravidar, avalie com o dermatologista as opções para o seu caso.

**APÊNDICE G - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE
PARTE DA DISSERTAÇÃO NA FORMA DE ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO NOS
ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA**



Gerson Trevilato <gerson.trevilato@gmail.com>

Artigo Submetido SGP/ ABD

sgp@sgponline.com.br <sgp@sgponline.com.br>
Responder a: revista@sbd.org.br
Para: gerson.trevilato@gmail.com

17 de novembro de 2017 14:41



Anais Brasileiros de Dermatologia (Brazilian
Annals of Dermatology)

Av. Rio Branco, 39 17. and.
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
CEP 20090-003 Tel./Fax: +55 21 2253-6747

Rio de Janeiro, sexta-feira, 17 de novembro de 2017

Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) Gerson Trevilato

Referente ao código de fluxo: 7870
Seção: Investigação

Informamos que recebemos o manuscrito Imunoglobulina E total em pacientes portadores de pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) e será enviado para apreciação dos revisores para possível publicação/participação na(o) Anais Brasileiros de Dermatologia (Brazilian Annals of Dermatology). Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número do código de fluxo apresentado acima.

O(s) autor(es) declara(m) que o presente trabalho é original, sendo que o seu conteúdo não foi nem está sendo considerado para publicação em outro periódico, brasileiro ou do Exterior, seja no formato impresso ou eletrônico.

Obrigado por submeter seu trabalho para a(o) Anais Brasileiros de Dermatologia (Brazilian Annals of Dermatology).

Atenciosamente,

Dr. Sinésio Talhari
Editor Científico dos Anais Brasileiros de Dermatologia

**ANEXO A – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL - COMITÊ DE ÉTICA
HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO**



UNIDADE MATRIZ
Av. Dr. Günter Hans, 5885
Fone: (67) 3323-2018
Fax: (67) 3323-2116
Cx. Postal: 402
CEP 79076 - 168
Campo Grande - MS

UNIDADE CENTRO
R. Barão do Rio Branco, 2590
Fone: (67) 3323-9400
CEP 79002 - 172
Campo Grande - MS

AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

COMISSÃO DE ÉTICA - HOSPITAL ADVENTISTA DO PÊNFIGO

Autorização Nº 01 / 2016

Após análise por parte dos membros do Comitê de Ética desta instituição, do projeto de pesquisa inicialmente intitulado “DINÂMICA DA PROTEÍNA C REATIVA E DA IMUNOGLOBULINA E COMO MARCADORES DE PROGNÓSTICO E DELINEAMENTO TERAPÊUTICO EM PACIENTES PORTADORES DE PÊNFIGO FOLIÁCEO ENDÊMICO”, supervisionado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro - Oeste, Curso de Mestrado, sob a orientação do Prof. Dr. Günter Hans Filho,

Deliberou - se por autorizar o desenvolvimento do referido projeto de pesquisa, a ser coordenado pelo Dr. Gerson Trevilato, sob supervisão da equipe docente do referido programa.

Votos de cada membro da comissão arquivados conforme protocolo.

Amélia Jerandino de Azevedo

CRM MS 4081

Presidente da Comissão de Ética

Hospital Adventista do Pênfigo

Gestão 2016 – 2018

Campo Grande, 17/06/2016