

ADRIANA VIEIRA

**PERFIL CLINICOPATOLÓGICO DOS PACIENTES COM
DOENÇA BOLHOSA AUTO-IMUNE ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DE DERMATOSES BOLHOSAS DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UFSC NO PERÍODO DE
JANEIRO A AGOSTO DE 2009**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2009

ADRIANA VIEIRA

**PERFIL CLINICOPATOLÓGICO DOS PACIENTES COM
DOENÇA BOLHOSA AUTO-IMUNE ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DE DERMATOSES BOLHOSAS DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UFSC NO PERÍODO DE
JANEIRO A AGOSTO DE 2009**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Rogério Paulo Moritz

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Eliana Ternes Pereira

Co-orientador: Prof. MSc. Mariana Tremel Barbato

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2009

Vieira, Adriana

Perfil clinicopatológico dos pacientes com doença bolhosa auto-imune atendidos no ambulatório de dermatoses bolhosas do hospital universitário – UFSC no período de janeiro a agosto de 2009/Adriana Vieira. Florianópolis, 2009.

59 pag.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina -- Curso de Graduação em Medicina

1. Bolhosa. 2. Auto-imune. 3. Pênfigo. I. Pereira, Eliana Ternes.
II. Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Medicina. III. Título.

*Aos meus pais, Claudete e José e
a minha irmã Juliana, pelo apoio
e confiança depositados em mim, e,
acima de tudo, por serem os pilares da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por Sua presença constante em minha vida, permitindo-me alcançar os objetivos traçados.

Agradeço a minha orientadora, Dra Mariana Tremel Barbato por ter incentivado a realização desse trabalho, pela confiança em mim depositada, por sua paciência e por ter me despertado no campo da dermatologia.

Agradeço a Dra Eliana Ternes Pereira por ter aceitado participar do trabalho e por se colocar a disposição para colaborar em tudo o que fosse possível.

Agradeço as residentes de dermatologia Ana Kris da Silva e Evelyne Averbeck pela ajuda durante a coleta desse trabalho e pela paciência e disposição durante o acompanhamento das consultas.

Agradeço a Dra Gabriella Di Giunta e o Serviço de Anatomia Patológica pela disposição em ajudar no trabalho e por disponibilizar os laudos do Serviço de Patologia do HU-UFSC.

Às minhas amigas Fernanda Hostim Rabello, Fernanda Tiemy Loureiro Nakagawa e Jamile Abi Saab pelo convívio durante esses seis anos e por fazerem nossas rotinas do internato mais alegres e divertidas.

À minha amiga Talita Leticia Trevisan pela amizade e apoio prestado em diversas ocasiões.

Aos Professores, Mestres que com dedicação e competência muito contribuíram em minha jornada e a todos os colegas, pelo companheirismo e incentivo.

Por fim meu imenso e indescritível agradecimento a minha família. Agradeço à minha irmã, Juliana Vieira, sinônimo de amizade, amor e união, pela compreensão e incentivo em todas as horas. Aos meus pais, Claudete Luzia Porto Vieira e José Plácido Vieira, que sempre serviram de grande exemplo em minha vida e nunca mediram esforços para a conquista de meus sonhos. Agradeço por toda a paciência, compreensão, apoio e amor incondicional.

RESUMO

Introdução: As doenças bolhosas auto-imunes (DBAI) são doenças cuja manifestação cutânea primária e fundamental consiste em vesículas e bolhas. São doenças de baixa incidência, porém de elevada morbidade e por vezes letais, necessitam, em muitos casos, de tratamento prolongado e acompanhamento constante. São classificadas conforme a localização da bolha, em intraepidérmica e subepidérmica.

Objetivos: Analisar o perfil dos pacientes com DBAI atendidos no ambulatório de dermatoses bolhosas do Hospital Universitário – UFSC no período de janeiro a agosto de 2009.

Métodos: Estudo transversal, descritivo, com análise retrospectiva dos dados. Foram analisados 22 pacientes que preencheram critérios clínico, anatomopatológico e de imunofluorescência para diagnóstico de DBAI.

Resultados: A amostra apresentou 15 casos de pênfigo vulgar (68,2%), seguido por quatro casos de pênfigo foliáceo (18,2%), dois casos de penfigóide bolhoso (9,1%) e um caso de dermatite herpetiforme (4,5%). Houve predomínio do sexo feminino (68,2%) e a média de idade foi de 43,64 anos. A terapia inicial em 54,5% dos casos foi corticóide oral e a terapia de manutenção em 36,4% foi corticóide associado a azatioprina. As complicações da terapia imunossupressora foram 54,5% de infecções, 31,8% de dispepsia, 27,3% de hipertensão, 22,7% de diabetes, 18,2% de Síndrome de Cushing, 4,5% de osteoporose, 4,5% de osteonecrose. Tempo de tratamento até desaparecimento da bolha foi de 47,54 dias.

Conclusões: Pênfigo vulgar foi a doença bolhosa mais comum, acometendo pacientes em torno da quarta década de vida, e o pênfigo foliáceo mostrou acometimento de pacientes jovens, os resultados encontrados nesse estudo foram ao encontro com a literatura.

ABSTRACT

Background: Autoimmune bullous dermatoses (AIBD) are diseases in which blisters and vesicles are the primary and fundamental types of skin lesion. They have low incidence with high morbidity, sometimes fatal, and require in many cases prolonged treatment with constant vigilance. Their classification is based on the location of the blister: intraepidermal and subepidermal.

Objective: To analyze the spectrum of patients with AIBD from an Outpatient Clinic of bullous dermatoses (University Hospital – UFSC) from January to August 2009.

Method: This is a transversal and descriptive study with a retrospective analysis. There were analyzed 22 patients who met clinical, histopathology and immunofluorescence criteria to diagnose AIBD.

Results: The sample showed 15 cases of pemphigus vulgaris, four cases of pemphigus foliaceus (18.2%), two cases of bullous pemphigoid (9.1%) and one case of dermatitis herpetiformis (4.5%). There were more females (68.2%) and the average age was 43.64 years. The initial therapy was oral corticosteroids in 54.5% of the cases and the maintenance therapy in 36.4% was corticosteroids plus azathioprine association. Immunosuppressive therapy complications were: 54.5% infections, 31.8% dyspepsias, 27.3% hypertension, 22.7% diabetes, 18.2% Cushing's syndrome, 4.5% osteoporosis 4.5% osteonecrosis. The treatment's duration until resolution of the blister was 47.54 days.

Conclusions: Pemphigus vulgaris was the most common bullous disease affecting patients around the fourth decade of life, and pemphigus foliaceus was presented in young patients. The results of this study are consistent with the literature.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BP Ag - Autoanticorpos contra os Antígenos do Penfigóide Bolhoso
- CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CO – Corticóide
- DBAI - Doença Bolhosa Auto-imune
- DH - Dermatite Herpetiforme
- Dsg – Desmogleína
- EC – Ectodomínio
- Elisa - *Enzyme-linked immunosorbent assay*
- FS – Fogo Selvagem
- g/dia – grama/dia
- HLA - *Human leukocyte antigen system*
- HU – Hospital Universitário
- Ig - Imunoglobulina
- IgA – Imunoglobulina A
- IgG – Imunoglobulina G
- IFD - Imunofluorescência Direta
- IFI - Imunofluorescência Indireta
- LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- mg/kg/dia – miligrama/quilograma/dia
- mg/m² - miligrama/ metro quadrado

PB - Penfigóide Bolhoso

PF - Pênfigo Foliáceo

PFE- Pênfigo Foliáceo Endêmico

PV – Pênfigo Vulgar

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência dos diagnósticos obtidos através dos critérios clínicos, anatomopatológicos e de imunofluorescência adotados nesse estudo	21
Tabela 2 - Características epidemiológicas dos pacientes com doenças bolhosas auto-ímmunes atendidos no serviço de dermatologia do HU-UFSC*	22
Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes com doenças bolhosas auto-ímmunes atendidos no serviço de dermatologia do HU-UFSC*	23
Tabela 4 - Características terapêuticas e número de recidivas dos pacientes com doenças bolhosas auto-ímmunes atendidos no serviço de dermatologia do HU-UFSC*	24
Tabela 5 - Média, mediana e desvio padrão para idade, tempo de tratamento até desaparecimento da bolha e tempo de controle da doença.....	25
Tabela 6 - Complicações nos pacientes com doenças bolhosas auto-ímmunes após início de terapia imunossupressora.	26
Tabela 7 - Associação entre as doenças bolhosas auto-ímmunes e as variáveis qualitativas	27
Tabela 8 - Associação das variáveis quantitativas e as doenças bolhosas auto-ímmunes	28
Tabela 9 - Comparação dos resultados dos estudos anteriores com o atual , referentes as complicações da terapia imunossupressora prolongada.....	33

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
LISTA DE TABELAS	ix
SUMÁRIO	x
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Pênfigo Vulgar.....	2
1.2 Pênfigo Foliáceo	5
1.3 Penfigóide Bolhoso.....	9
1.4 Dermatite Herpetiforme	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 SUJEITOS E MÉTODOS	15
3.1 Desenho do estudo.....	15
3.2 Seleção de Sujeitos e Tamanho da Amostra	15
3.2.1 Critérios de inclusão	15
3.2.2 Critérios de exclusão.....	15
3.3 Variáveis e Conceitos	16
3.3.1 Variáveis.....	16
3.3.2 Conceitos	16
3.4 Procedimentos Técnicos e Coleta de Dados.	19
3.5 Análise dos Dados	19
3.6 Aspectos Éticos	20
4 RESULTADOS	21

5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÕES	34
6.1 Respostas aos Objetivos Específicos	34
6.2 Considerações finais	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
NORMAS ADOTADAS	40
ANEXOS	41

1 INTRODUÇÃO

As doenças bolhosas auto-imunes são doenças cuja manifestação cutânea primária e fundamental consiste em vesículas e bolhas. São doenças de baixa incidência, porém de elevada morbidade e por vezes letais, necessitam, em muitos casos, de tratamento prolongado e acompanhamento constante ⁽¹⁾. São classificadas conforme a localização da bolha, em intraepidérmica e subepidérmica (Tabela 1).

Os pacientes produzem autoanticorpos contra estruturas específicas da pele detectáveis por técnicas de imunofluorescência, *immunoblotting* e Elisa (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). Os recentes avanços da biologia molecular e celular têm permitido conhecer esses autoantígenos, contra os quais os pacientes se sensibilizam e que estão localizados na epiderme ou na junção dermoepidérmica ^(2,3).

Quadro 1 - Classificação das dermatoses bolhosas auto-imunes

Doenças vesico-bolhosas intra-epidérmicas	Doenças vesico-bolhosas subepidérmicas
Pênfigo foliáceo clássico	Penfigóide bolhoso
Pênfigo foliáceo endêmico	Penfigóide das membranas mucosas
Pênfigo vulgar	Herpes gestacional
Pênfigo vegetante	Dermatose por IgA linear
Pênfigo por IgA	Dermatite herpetiforme
Pênfigo paraneoplásico	Epidermólise bolhosa adquirida
Pênfigo induzido por medicamentos	Lúpus eritematoso bolhoso

São de grande importância, no grupo de dermatoses bolhosas auto-imunes, o pênfigo vulgar, o pênfigo foliáceo, o penfigóide bolhoso e a dermatite herpetiforme. Dessa forma, se

torna necessário a descrição dos conhecimentos adquiridos nessas quatro doenças para construção do presente estudo.

1.1 Pênfigo Vulgar

O pênfigo vulgar (PV) é uma doença dermatológica que afeta pele e mucosas com formação de bolhas intraepidérmicas. Após 1950, com advento da corticoterapia, o prognóstico da doença modificou-se bastante, aumentando a sobrevida dos pacientes ⁽²⁾. Tem distribuição universal com incidência estimada de 0.1 a 0.5 por 100.000 pessoas diagnosticadas por ano. Já, estudo epidemiológico feito em judeus de Jerusalém, revelou uma incidência anual de 1,6 por 100.000 indivíduos. Estudos de histocompatibilidade têm mostrado uma aumentada incidência do HLA – DR4 (em judeus Ashkenazi) e Drw6 (em outros grupos étnicos) ⁽⁴⁾.

A população predominantemente atingida está entre a quarta e sexta década de vida, embora possa acometer também crianças e recém-natos de mães com PV, acomete igualmente ambos os sexos ^(2,3). Cerca de 90% dos pacientes tem envolvimento oral, e percentual que varia de 50 a 70% dos doentes inicia o quadro com lesões exulceradas em mucosa oral ⁽⁵⁾.

Uma das mais importantes estruturas de adesividade celular no epitélio é o desmossoma, junção intercelular que fornece suporte ao epitélio, papel importante na manutenção da integridade tecidual. Os componentes dos desmossomas são a placoglobina, a desmoplaquina e a desmogleína (Dsg). Existem quatro subclasses de Dsgs: Dsg1, Dsg2, Dsg3 e Dsg4. As Dsg1 e Dsg3 estão restritas ao epitélio escamoso estratificado, sendo alvos de autoanticorpos no grupo dos pênfigos ^(2,6,7).

Os queratinócitos são as células do epitélio escamoso estratificado. Quando ocorre disjunção destas células, há formação de fendas e este fenômeno se denomina acantólise. Como consequência deste processo surge bolhas na pele e nas mucosas, que no caso do PV ocorre clivagem na camada suprabasal da epiderme ^(2,6).

Os antígenos envolvidos no PV são as glicoproteínas Dsg1 e Dsg3 com 160 e 130 KDa respectivamente, fazendo parte das proteínas de adesão cálcio-dependente ⁽⁷⁾. Os pacientes portadores de PV produzem anticorpos contra Dsg, sendo estes principalmente do tipo IgG4, mas também podendo ser encontrados IgA e IgM. O C3 está freqüentemente presente, mesmo em lesões orais recentes ⁽³⁾. Os autoanticorpos encontrados no soro de pacientes com PV são patogênicos e os níveis destes podem se correlacionar diretamente com a atividade da doença ⁽⁶⁾.

Pacientes portadores de PV com lesão principalmente em membrana mucosa têm apenas anticorpos contra Dsg3. Tardiamente, com a progressão da doença envolvendo membrana mucosa e a pele, esses pacientes desenvolvem adicionalmente anticorpos contra Dsg1. Essas recentes observações levam à classificação do PV em PV mucoso e PV mucocutâneo. Na forma mucosa o paciente só apresenta anticorpo antiDsg3 de 130kD e, mais tardiamente, quando desenvolve lesões também na pele (mucocutâneo), tem anticorpos contra ambos, Dsg1 e Dsg3, mais severo do que o primeiro, podendo ser fatal, já que uma grande área de pele perde sua barreira protetora causando intensa perda de líquido corporal e/ou infecção secundária^(1,8). Assim estudos mostram que em pacientes com lesões muco-cutâneas são detectados autoanticorpos patogênicos que reconhecem um segundo e diferente epítipo na Dsg3 e apresentam reação cruzada com a Dsg1. Portanto, *epitope spreading* ocorre em pacientes cuja doença progride da forma mucosa para a cutâneo-mucosa, considerando a heterogeneidade da resposta dos anticorpos nesses pacientes⁽⁹⁾.

As lesões primárias do PV são bolhas flácidas que surgem em pele normal ou eritematosa. As bolhas são frágeis e rompem-se rapidamente, formando erosões dolorosas, que sangram com facilidade, e recobertas por crostas hemáticas^(1,7-8,10-12). A realização de pressão na pele aparentemente normal, próxima à lesão, induz ao descolamento epidérmico (sinal de Nikolsky) que indica atividade da doença⁽²⁾. As bolhas do PV podem ser localizadas ou generalizadas, e qualquer área da pele pode ser envolvida, embora as áreas de predileção sejam face, axila, couro cabeludo e cavidade oral⁽²⁾ (Figura 1). As lesões podem acometer toda a mucosa bucal, mas predominam na mucosa jugal, no palato e nas gengivas. Outras mucosas podem estar acometidas: conjuntival, nasal, faríngea, laríngea, esofagiana, labial, vaginal, cervical, uretral e anal. O PV pode apresentar-se como gengivite descamativa. As lesões orais em fase avançada dificultam a alimentação, com comprometimento do estado nutricional^(2-3,7).

Pênfigo vegetante é rara variante do PV (um a 2% dos casos), em que lesões vegetantes ocorrem especificamente em áreas intertriginosas e flexurais. No curso inicial, as lesões são similares às do PV; no curso tardio, todavia, elas se tornam hipertróficas, vegetantes e verrucosas, particularmente nas áreas intertriginosas⁽³⁾. Uma das complicações frequentes é a infecção bacteriana secundária do PV, e podem ocorrer desnutrição e caquexia.

Em geral, três parâmetros principais devem ser levados em conta para um diagnóstico específico de PV: (1) os achados clínicos, (2) os achados histológicos e (3) os dados da imunofluorescência direta (IFD) e imunofluorescência indireta (IFI)⁽²⁾. A IFD usando tecido perilesional mostra, em todos os casos com doença em atividade, depósitos de IgG e

complemento na superfície dos queratinócitos em toda a epiderme. Em pacientes com lesões restritas à mucosa oral, a IFD de pele sadia, de nádegas, por exemplo, pode ser positiva, permitindo diagnóstico precoce. IFI, usando como substrato pele humana normal ou esôfago de macaco, demonstra anticorpos IgG circulantes na superfície das células dos queratinócitos. A sensibilidade da imunofluorescência é de 83% usando como substrato pele humana e de 90% com esôfago de macaco ^(1,3). Os anticorpos circulantes IgG no PV podem ser detectados no teste de Elisa, usando Dsg1 e Dsg3 recombinantes. Encontra-se Dsg3 de 130kD no pênfigo vulgar mucoso e Dsg1 e Dsg3 (160kD e 130kD) no PV mucocutâneo ^(1,2).



Figura 1 – Pênfigo vulgar: lesões ulceradas em palato

(Fonte: Darling et al. Blistering Mucocutaneous Diseases of the Oral Mucosa. 2006).

O advento dos corticóides sistêmicos reduziu a taxa de mortalidade de 70-100% para a média de 20% ⁽¹³⁾. No entanto, muitos pacientes apresentam graves efeitos adversos em virtude da administração prolongada de corticóides sistêmicos, podendo alguns desses efeitos adversos serem fatais apesar de intervenção adequada ^(1,5,13). O tratamento habitualmente indicado é prednisona na dose de 1-2mg/kg/dia de acordo com a gravidade da doença. Não havendo melhora com a corticoterapia isolada no período de uma semana, indica-se a associação com medicação imunossupressora. A primeira indicação de imunossupressor é azatioprina na dose 2mg/kg/dia. Como segunda opção utiliza-se micofenolato mofetil na dose de 35-45mg/kg/dia. Doentes que não apresentam melhora significativa podem ser tratados com pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 1g/dia endovenoso durante três dias consecutivos ^(1,2). Imunoglobulina endovenosa na dose total de 2g/mês, dividida em cinco dias consecutivos, é outra opção para os casos de difícil tratamento e efetiva como terapia concomitante ou monoterapia. As aplicações mensais deverão ser mantidas até remissão

clínica, depois aumentar os intervalos das infusões para seis, oito, 10, 12 e 14 semanas, e suspender o tratamento após obtenção da remissão clínica com intervalo superior a 16 semanas ⁽¹³⁾. Há relatos recentes de tratamentos de casos graves resistentes a outras terapêuticas com Rituximab (anticorpo monoclonal quimérico antiCD20) na dose 375mg/m² endovenoso semanalmente, durante quatro semanas consecutivas . O tratamento é bem tolerado, com relatos de remissão prolongada da doença com ciclo único de tratamento ⁽¹⁾. Sulfona na dose de 100mg/dia pode ser indicada nos casos leves e principalmente para manter o paciente em remissão. A diminuição das doses de corticóides deve ser bastante lenta e iniciada após a completa cicatrização das lesões ⁽²⁾. O tratamento com biológicos poderá ser futuramente, a terapêutica de primeira escolha no tratamento do PV grave, evitando assim o uso de altas doses de corticóides e terapias imunossupressoras.

1.2 Pênfigo Foliáceo

O pênfigo foliáceo (PF) é doença bolhosa auto-imune crônica da pele, que se caracteriza, histopatologicamente, pela formação de bolha acantolítica nas camadas superiores da epiderme e, imunologicamente, pela existência de autoanticorpos circulantes e depositados nos espaços intercelulares da epiderme, responsáveis pelas lesões cutâneas ^(2,3).

Dois tipos de PF são reconhecidos: o clássico, descrito por Cazenave, em 1844, e, por esta razão, também chamado de pênfigo de Cazenave, que é raro e ocorre esporadicamente, acomete pacientes na quarta e quinta décadas de vida; e o endêmico (PFE), também conhecido como fogo selvagem (FS), que é observado predominantemente em áreas rurais da América Latina e tem caráter endêmico em várias regiões do Brasil ^(2,14,15). Ambos apresentam o mesmo quadro clínico e a mesma base histopatológica e imunológica, diferenciando-se apenas por seus aspectos epidemiológicos ⁽¹⁴⁾.

O PFE/FS tem ocorrência familiar, incide predominantemente em adultos jovens e crianças que vivem próximo de córregos e rios, em áreas rurais e em algumas tribos indígenas. Não existe predileção por sexo ou raça e a endemicidade é sua principal característica. Apesar de observado de maneira esporádica em outros países da América do Sul como Paraguai, Argentina, Bolívia, Peru, Venezuela e Colômbia, a maior incidência é no Brasil, onde ocorre em vários estados ^(7,14,15). Entre os estados brasileiros que apresentaram focos endêmicos, destacam-se São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul e Paraná ^(1,2,14).

A causa do PFE/FS é desconhecida. É provocada por auto-anticorpos, imunoglobulinas do tipo G (IgG), com predomínio do subtipo IgG4. São patogênicos, com especificidade para a epiderme e responsáveis pelo fenômeno da acantólise, separação dos queratinócitos. Podem ser detectados no soro pela técnica da IFI e seus níveis correlacionam-se diretamente com a extensão da doença. Assim, o FS é uma doença auto-imune e endêmica ao mesmo tempo ^(2, 9, 14,15).

Técnicas de imunoprecipitação demonstraram que os auto-anticorpos do PFE/PF reconhecem como antígeno a Dsg 1, uma glicoproteína transmembrânica com uma parte intracelular (endodomínio) e outra extracelular (ectodomínio), que tem importante função na adesão celular. As principais Dsgs expressas na epiderme são a Dsg 1 e a Dsg 3. A Dsg 1 está presente em toda a extensão da epiderme e a Dsg 3 apenas no terço inferior. No PF, a presença da Dsg 3 compensa a neutralização da Dsg 1, provocada pelo anticorpo patogênico e, por isso, a bolha só se forma na porção superior da epiderme ^(1,14). Está bem definido o papel da imunidade humoral por meio da patogenicidade dos anticorpos da subclasse IgG4 contra a Dsg 1. A possibilidade de células T também participarem da resposta imune foi enfatizada por estudos com linfócitos T de pacientes com PFE/FS. Esses linfócitos mostram respostas proliferativas quando expostos ao ectodomínio de Dsg1 recombinante. Essa resposta parece ser específica, pois não ocorre quando testada com outro antígeno epidérmico ⁽¹⁶⁾.

Ao se estudar a etiologia do PFE/FS, é importante considerar dois fatores, um individual e outro ambiental. Do ponto de vista imunogenético, estudos indicam que genes do sistema HLA de indivíduos expostos a possíveis agentes etiológicos ainda não definidos desencadearão ou não a produção de autoanticorpos contra antígenos epidérmicos, de acordo com sua capacidade de promover susceptibilidade ou resistência à doença ⁽¹⁴⁾.

Estudos genéticos realizados em índios xavantes e terenas e na população não-indígena concluíram que todos os alelos do HLA envolvidos na predisposição à doença trazem uma seqüência idêntica de bases (LLEQRRAA) na região hipervariável do primeiro dominante DRB1, posição 67-74. Esses dados sugerem fortemente que a susceptibilidade ao PFE/FS não é relacionada a um antígeno de histocompatibilidade particular, mas a um epítopo presente em todos os alelos associados a PFE/FS e sem relação com a etnia ^(1,14-17).

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

freqüência entre crianças e adultos jovens^(2,7,14-16).

Muitas evidências indicam que seria um mosquito o agente determinante ou transmissor do fator que desencadearia a resposta auto-imune em pessoas imunogeneticamente susceptíveis. A espécie prevalente nas áreas em que ocorre o PFE/FS é o *Simulium nigrimanum*, um simulídeo conhecido popularmente como borrachudo. No entanto, ainda é inconclusivo o papel dos simulídeos para o desenvolvimento do PFE/FS, devendo essa hipótese ser comprovada ou descartada experimentalmente^(1,14-15,18).

Muitas teorias têm sido propostas para explicar o mecanismo patogênico da doença causado pelos autoanticorpos. No caso do PFE, o *epitope spreading* intramolecular poderia justificar a presença de autoanticorpos em indivíduos sadios que vivem em áreas endêmicas e que não desenvolvem a enfermidade⁽¹⁹⁾. Os indivíduos normais de áreas endêmicas exibem auto-anticorpos que reconhecem porções não patogênicas da Dsg1, o ectodomínio 5 (EC5). A produção de anticorpos antiEC5 seria desencadeada por reação cruzada de antígenos exógenos com homologia de seqüência com o domínio EC5 da Dsg1. Caso os indivíduos apresentem a seqüência de alelos no HLADRB1 e recebam estímulo ambiental capaz de deflagrar o reconhecimento das porções patogênicas (EC1 e EC2) da Dsg1, instala-se o PFE. Em indivíduos expostos repetidamente à picada de insetos hematófagos e com predisposição genética ao FS, o *epitope spreading* exacerba a resposta imunológica⁽¹⁹⁾ e aumenta a produção de anticorpos patogênicos da subclasse IgG4 que reconhecem os EC1 e EC2 da Dsg1. A possível explicação para esse fenômeno pode ser atribuída ao mimetismo molecular. Assim, o *epitope spreading* dentro do ectodomínio da Dsg1 parece ditar a mudança da fase pré-clínica^(9,19).

A lesão cutânea característica do PF é a exulceração, originada pelo rompimento da bolha superficial flácida. Escamas, erosões e crostas também são comuns. A bolha íntegra, por ser de fácil ruptura, é vista com menos freqüência. Pústulas e crostas melicéricas são observadas quando há infecção secundária associada. As lesões mucosas são praticamente inexistentes, tal a raridade com que ocorrem. A doença geralmente se inicia pela cabeça, pescoço e regiões seborréicas, evoluindo em sentido acral (Figura 2). Face e couro cabeludo são locais sempre acometidos no PF^(2, 3, 14,15).

Clinicamente, o PF evolui sob duas grandes formas: localizada e generalizada. Na forma localizada, as lesões, de maneira geral, estão limitadas às áreas seborréicas da pele – face, cabeça, pescoço e partes altas do tronco. A maioria dos pacientes permanece sempre com as lesões confinadas a essas áreas. As lesões podem desaparecer completamente ou deixar áreas de hiperpigmentação e ceratose. Alguns pacientes com esta forma podem, porém,



Figura 2 – Pênfigo Foliáceo: lesões eritemato-escamo-crostosas em dorso

(Fonte: Atlas Dermatológico-Troias,2007,Dermatologia tropical-Lusíadas)

apresentar disseminação das lesões para tronco, abdome e membros superiores e inferiores, evoluindo para a forma generalizada .Na forma generalizada, as lesões se disseminam e são mais numerosas, acometendo mais extensamente tronco e membros, além da face e do couro cabeludo. A forma generalizada é subdividida em bolho-esfoliativa ou de invasão bolhosa, eritrodérmica e de placas ceratóticas disseminadas ^(2,14).

O diagnóstico clínico é feito pelo quadro típico associado a características epidemiológicas. O sinal de Nikolsky auxilia, mas não é patognomônico. Laboratorialmente, a histopatologia é característica, com acantólise nas bolhas intra-epidérmicas altas, que podem estar repletas de neutrófilos e eosinófilos ^(2,10,14). Outro recurso de muita importância é a IFD e IFI. Na IFD, são demonstrados depósitos de IgG e C3 intercelulares ao longo de toda a epiderme em 100% dos casos na doença ativa. A IFI revela a presença de anticorpos circulantes da classe IgG. Há correlação entre altos títulos de anticorpos circulantes e atividade da doença na maioria dos casos ^(2,3).

Métodos imunoquímicos como *immunoblotting*, imunoprecipitação e Elisa permitem, usando o soro dos pacientes, analisar as proteínas envolvidas no mecanismo imune. O Elisa, pela alta sensibilidade e alta especificidade e por ser quantitativo, poderá vir a ser o método de eleição para diagnóstico e seguimento aos doentes de PF ^(6,14).

O tratamento do PF é feito, principalmente, com corticóide. São iniciados na dose de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona. Após controle do quadro, é feita redução progressiva da dose. A dose é reduzida em 10mg a cada semana até atingir a dose de 30mg/dia. Posteriormente, a redução deve ser mais lenta, cinco a 10mg/mês, atingindo a dose de 10mg/dia. A retirada

ocorre com diminuição de 2,5mg a cada um ou dois meses, de acordo com a evolução clínica. O tratamento pode ser suspenso após um ano de doses baixas diárias ou em dias alternados, sem surgimento de novas lesões e com a sorologia (IFI) negativa. Nesse período podem ser utilizados corticóides por via tópica, com ou sem antibióticos, e mesmo por via intralesional (1,14).

Associados aos corticóides sistêmicos, como adjuvantes e poupadores de corticóide, podem ser usados imunossupressores como a azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida e ciclosporina ou, ainda, dapsona e cloroquina na forma de difosfato ou hidroxiclороquina (1,14). Além dessas medicações, recomenda-se proteção solar aos doentes, dado que a luz ultravioleta pode induzir a formação de bolhas, sendo o sol fator ambiental dos mais importantes no desenvolvimento e piora do PF.

1.3 Penfigóide Bolhoso

O penfigóide bolhoso (PB) é doença bolhosa auto-imune subepidérmica mais comum. Acomete principalmente indivíduos acima de 60 anos sem predileção de raça. Alguns casos têm sido descritos na infância (2,20).

Autoanticorpos da classe IgG são identificados e dirigem-se contra antígenos de 230KD e 180KD, designados como BP 230 Ag1 e BP 180 Ag2, respectivamente. O BP 230 localiza-se na placa hemidesmossômica intracelular, e o BP 180 é glicoproteína transmembrânica, cujo domínio extracelular ultrapassa a lâmina lúcida da zona de membrana basal (2,20).

A manifestação cutânea da doença é polimórfica, podendo apresentar-se inicialmente com uma fase não bolhosa, caracterizada por manifestações inespecíficas como prurido de intensidade variável, acompanhados de escoriações, pápulas e lesões urticariformes. A manifestação cutânea inespecífica pode permanecer por vários meses ou permanecer como única manifestação da doença, tornando-se um desafio diagnóstico. Em contraste, na fase bolhosa apresenta-se como máculas eritematosas, pápulas, placas e vesículas, bolhas grandes (medindo de um a três centímetros), tensas e áreas de erosões (Figura 3). As lesões são generalizadas e podem afetar a pele das áreas flexurais e intertriginosas, particularmente face interna das coxas, virilhas, axilas, podendo acometer todo o corpo. As lesões das membranas mucosas (geralmente oral) ocorrem em 10 a 30% dos casos (2,20,21).

Embora se tenha sugerido um aumento da frequência de neoplasias em pacientes com PB, estudo caso controle mostrou um discreto aumento no risco de malignidade no PB, mas insuficiente para justificar a extensa investigação na busca do câncer (22). Há dúvidas se essa

correlação é real, pois essas duas doenças ocorrem em faixa etária mais alta, o que se deve fazer é checar se existem ou não tumores nos portadores de PB ^(2,20).

O quadro clínico, a histopatologia e imunofluorescência direta e indireta indicam o diagnóstico. A histopatologia do PB apresenta-se com bolha subepidérmica não acantolítica, epiderme intacta e inflamação dérmica. O infiltrado inflamatório é composto por linfócitos, histiócitos, sendo a presença de eosinófilos sugestiva da doença ^(2,12,20).



Figura 3 – Penfigóide bolhoso: bolhas tensas contendo exsudato seroso sobre base eritematosa em região de coxa
(Fonte: Zenzo et al. Bullous Pemphigoid: Physiopathology, Clinical Features and Management. 2007)

Na imunofluorescência direta encontram-se depósitos de IgG e complemento na zona da membrana basal, com IgG em torno de 90 a 95% dos casos e C3 em 100% deles. Depósitos de IgG raramente estão presentes na ausência de C3, mas a presença de IgA, IgM e IgE tem sido descrita ^(2,12). A IFI é importante para se descartar os outros diagnósticos diferenciais, visto que 70% dos pacientes com PB apresentam anticorpos circulantes. Os anticorpos são do tipo IgG, subclasse IgG4, utiliza-se a técnica de separação dermoepidérmica com NaCl (*split skin*), para diferenciar o PB da epidermólise bolhosa adquirida (EBA). Na qual há fluorescência predominante no teto nos casos de PB, enquanto na EBA ocorre no assoalho ^(2,21).

O teste de Elisa é utilizado para detectar os anticorpos circulantes do PB, contra os antígenos BP180 e BP230. Trata-se de teste prático e de fácil execução, presente comercialmente, podendo ser útil para prever recidivas da doença após interrupção da terapia ⁽²³⁾.

Os tratamentos indicados para o PB são corticóides sistêmicos, como a prednisona, na dose de 1mg/kg/dia até o controle das lesões e após redução gradual. Outros tratamentos podem ser utilizados, como a dapsona, tetraciclina associada à nicotinamida, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, ciclosporina, imunoglobulina endovenosa e plasmáferese ⁽²⁾. Tem sido descrito o uso de rituximab no tratamento dos casos mais rebeldes ⁽¹⁾. Nas formas localizadas da doença, além dos cuidados locais com limpeza, podem-se usar corticóides tópicos ^(2,12,20).

1.4 Dermatite Herpetiforme

Dermatite herpetiforme (DH) é clinicamente caracterizada por lesões urticariformes e bolhas, com achados típicos anatomopatológicos e imunológicos ⁽²⁴⁾. Foi descrita em 1884, mas só em 1966 foi reportada a ocorrência de anormalidades na mucosa jejunal e, posteriormente, de depósito de IgA na derme papilar ^(1,2). É doença bolhosa crônica associada à enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca), sendo uma das doenças do espectro de doenças sensíveis ao glúten. Ambas DH e doença celíaca são doenças multifatoriais nos quais fatores genéticos e ambientais desempenham papel fundamental, levando a lesões específicas no intestino delgado e pele, respectivamente. Há susceptibilidade genética para manifestação da doença, demonstrada pela associação entre dois HLA específicos, que são HLA-DQ2 (em 80-90% dos pacientes) e HLA-DQ8 (em 10-20% dos pacientes) ⁽²⁴⁾.

Afeta mais adultos, sendo mais freqüente no sexo masculino e predomina em caucasianos. Acomete indivíduos na terceira década de vida, apesar de indivíduos de qualquer idade poder ser afetados sendo comum o acometimento de pacientes com doença celíaca. Para a maioria dos doentes, a enfermidade é crônica, com períodos de melhora ^(12,24).

O doente apresenta-se com lesões papulovesiculosas, pruriginosas, que evoluem para bolhas tensas, simétricas, de tamanhos variados, com tendência a agrupar-se, formando aspecto herpetiforme ^(1,2). Os locais comumente acometidos são as regiões extensoras dos cotovelos (Figura 4), joelhos, ombros, nádegas, região sacral e face; podendo ocorrer em qualquer parte do corpo ^(3,25). As lesões podem apresentar-se escoriadas pelo prurido, que é uma característica da DH e pode ser muito intenso, em geral não se correlacionando com a extensão da doença clínica. O paciente pode relatar prurido e sensação de queimação, que pode preceder de oito a doze horas ao aparecimento das lesões cutâneas ⁽³⁾. As mucosas geralmente não estão comprometidas ^(2,3,24). Outros sinais podem acompanhar a DH, como

anemia, osteopenia, osteoporose, alterações dentárias, infertilidade e aborto, e sua associação com outras doenças autoimunes é bastante comum ^(1,2).



Figura 4 - Bolhas e placas urticariformes nos cotovelos, local comum de acometimento da dermatite herpetiforme
(Fonte: Mallory et al. Dermatitis herpetiformis.2007)

O diagnóstico é obtido através de características clínicas, histopatológicas e de IFD ⁽²⁵⁾. A coleta de material para biópsia de lesão urticada deve ser feita próximo às bolhas, e o exame histopatológico mostra vesicobolha não acantolítica subepidérmica com infiltrado inflamatório neutrofílico (microabscessos) na derme papilar ^(1,2). A IFD, apresenta sensibilidade de 90 a 95% ⁽¹²⁾, mostra depósitos de IgA de forma granular, fibrilar ou pontilhada, concentrada nas papilas dérmicas e ao longo da zona de membrana basal, importante para o diagnóstico diferencial com penfigóide bolhoso, que apresenta depósito linear de IgG e C3 ao longo da zona de membrana basal ^(2,12,25).

Anticorpos séricos direcionados contra gliadina (um componente do glúten), endomísio (tecido conectivo ao redor de músculo liso) e transglutaminase tecidual estão presentes na doença glúten-sensível, devendo ser feitos testes sorológicos (IFI, Elisa) para esses autoanticorpos, a fim de monitorar a resposta terapêutica e a aceitação da dieta isenta de glúten ^(1,2,12). Anticorpos IgA contra transglutaminase tecidual (detectada por Elisa) atualmente são considerados diagnóstico sorológico marcador de DH e doença celíaca. A transglutaminase epidérmica é considerada o autoantígeno das lesões cutâneas na DH, e ocorrem reações cruzadas entre os anticorpos que reconhecem as transglutaminases epidérmica e intestinal ^(1,25).

Pacientes com DH e doença celíaca apresentam risco aumentado de desenvolver linfoma gastrointestinal, e dieta livre de glúten protege contra esse risco. Na diagnose diferencial devem ser considerados os quadros de: penfigóide, dermatite por IgA linear, escoriações neuróticas, escabiose, eczemas, picadas de inseto e eritema polimorfo ⁽²⁾.

O tratamento da DH consiste na restrição rigorosa ao glúten e utiliza-se dapsona na dose de 100 a 400mg/dia, associada ou não à corticoterapia ^(1,2,12). A dieta isenta de glúten é essencial em todos os pacientes com dermatite herpetiforme, para tratamento das lesões cutâneas e manifestações gastrointestinais (se houver), uma vez que a recorrência da doença é comum após reintrodução do glúten na dieta ⁽¹²⁾.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil dos pacientes com doença bolhosa auto-imune atendidos no ambulatório de dermatoses bolhosas do Hospital Universitário – UFSC no período de janeiro a agosto de 2009.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar as formas de doenças bolhosas auto-ímmunes de maior prevalência no ambulatório de Dermatoses Bolhosas do Hospital Universitário- UFSC.
2. Analisar a faixa etária e sexo de acometimento das doenças bolhosas.
3. Analisar os tipos de tratamento mais comuns.
4. Analisar o tempo de tratamento até desaparecimento das bolhas e tempo de controle após terapêutica inicial das doenças bolhosas.
5. Avaliar a presença de recidivas.
6. Avaliar a presença de complicações associadas ao tratamento prolongado.

3 SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Esse é um estudo transversal, descritivo e com a análise retrospectiva dos dados.

3.2 Seleção de Sujeitos e Tamanho da Amostra

Esse estudo foi realizado por meio da análise de todos os prontuários de pacientes em seguimento no ambulatório de Dermatoses Bolhosas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), cujo diagnóstico final foi de doença bolhosa auto-imune, atendidos no período de janeiro a agosto de 2009. Visto tratar-se de doença rara, não realizamos cálculo de amostra, pois analisamos todos os pacientes que estavam de acordo com os critérios de inclusão atendidos nesse período.

Portanto, foram incluídos 22 pacientes que preenchiam o critério de inclusão abaixo descrito. Esta seleção dos pacientes foi realizada pelo pesquisador deste estudo, bem como a revisão de todos os laudos anatomopatológicos e de imunofluorescência dos casos incluídos na pesquisa.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes que possuíam diagnóstico de doença bolhosa auto-imune, comprovado por resultado anatomopatológico e/ou imunofluorescência.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que não se enquadravam no diagnóstico do grupo de doenças bolhosas auto-ímmunes e que estavam em seguimento no ambulatório de Dermatoses Bolhosas. Também foram excluídos os casos de pacientes cujos prontuários não continham dados clínicos imprescindíveis para a realização do trabalho.

3.3 Variáveis e Conceitos

3.3.1 Variáveis

As variáveis estudadas foram:

- Idade.
- Sexo.
- Raça.
- Diagnóstico anatomopatológico e por imunofluorescência.
- Comorbidades.
- Sintomas associados ao quadro clínico.
- Local de acometimento inicial da doença.
- Tratamento inicial.
- Tratamento de manutenção.
- Tempo de controle até desaparecimento das bolhas.
- História familiar.
- Recidivas.
- Procedência.
- Complicações durante o tratamento.

3.3.2 Conceitos

- Idade

Idade do paciente, em anos completos, no período do diagnóstico de doença bolhosa auto-imune, segundo consta no prontuário médico.

- Sexo

Sexo do paciente, segundo registro no prontuário médico.

- Raça

Raça do paciente, segundo registro no prontuário médico e confirmada no acompanhamento das consultas médicas realizadas no período. Sendo classificados em branco, negro, pardo, amarelo e indígenas; conforme classificação do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística).

- Diagnóstico anatomopatológico e por imunofluorescência

Diagnóstico realizado com base nos achados clínicos e critérios imunopatológicos adotados neste estudo, descrito em detalhes na Tabela 1.

- Comorbidades

Patologias associadas ao quadro clínico do paciente presente no prontuário, no momento do diagnóstico.

- Sintomas associados ao quadro clínico

Sintomas relatados no momento do diagnóstico, presente no prontuário do paciente.

- Local de acometimento inicial da doença

Localização anatômica das lesões dermatológicas características da patologia em estudo presente no momento do diagnóstico, conforme descrição no prontuário médico.

- Tratamento inicial

Terapêutica iniciada após diagnóstico final de dermatose bolhosa auto-imune descrita no prontuário. Sendo agrupada em:

- Corticóide (CO) oral,
- CO tópico,
- CO oral associado a Dapsona,
- CO oral associado a Azatioprina,
- CO oral associado a Dapsona e Azatioprina.

- Tratamento de manutenção

Terapêutica utilizada após controle inicial da doença. Sendo agrupada nas categorias de tratamento inicial, citadas acima.

- Tempo de controle até desaparecimento das bolhas

Tempo decorrido, em dias, do início da terapêutica inicial e o desaparecimento completo das bolhas, descrito no prontuário.

- História familiar

Presença de familiares com diagnóstico de doenças bolhosas auto- imunes, descrito no prontuário e confirmada no acompanhamento das consultas médicas realizadas no período.

Quadro 1 - Critérios adotados para diagnóstico de doença bolhosa auto-imune neste estudo.

Doença Bolhosa Auto- imune	Características Clínicas	Anatomopatológico	Imunofluorescência Direta
Pênfigo Vulgar	Bolhas flácidas/erosões em mucosa e/ou pele	Bolha intraepidérmica, principalmente suprabasal, com acantólise	IgG e/ou C3 em espaço intercelular
Pênfigo Foliáceo	Bolhas flácidas/erosões na pele	Bolha acantolítica intraepidérmica, na região subcórnea ou granulosa	IgG e /ou C3 em espaço intercelular
Penfigóide Bolhoso	Bolhas/vesículas/erosões/lesões urticariformes	Bolha subepidérmica não acantolítica, epiderme intacta e inflamação dérmica (eosinófilos abundantes)	IgG e/ou C3 em zona de membrana basal
Dermatite Herpetiforme	Bolhas e lesões urticariformes	Vesicobolha não acantolítica subepidérmica com infiltrado inflamatório neutrofilico na derme papilar.	IgA granular, fibrilar ou pontilhada, nas papilas dérmicas e ao longo da zona de membrana basal
Epidermólise Bolhosa Adquirida	Bolhas/vesículas em áreas de pressão	Semelhante ao Penfigóide bolhoso	IgG e /ou C3 ao longo da zona de membrana basal
Penfigóide Gestacional	Quadro idêntico ao penfigóide bolhoso porém associado com a gravidez		
Dermatose por IgA linear	Bolhas/erosões que não predominam em membrana mucosa	Bolha subepidérmica com neutrófilos abundantes	IgA >IgG ao longo da zona de membrana basal
Lúpus eritematoso bolhoso	Bolhas/erosões mais sinais clínicos e sintomas de lúpus eritematoso sistêmico	Semelhante a epidermólise bolhosa adquirida	Depósitos de IgG/IgM/IgA/C3 em zona de membrana basal
Penfigóide das membranas mucosas	Bolhas/erosões com predomínio em membranas mucosas	Clivagem subepidérmica, com infiltrado inflamatório por neutrófilos, eosinófilos, linfócitos.	IgG e/ou IgA e /ou C3 ao longo da zona de membrana basal
Pênfigo por IgA	Bolhas /erosões em membranas mucosas e/ou pele	Pústula subcórnea com raras células acantolíticas/Pústula intra epidérmica	IgA intercelular em epiderme/epitélio de membrana mucosa
Pênfigo paraneoplásico	Bolhas /erosões em membranas mucosas associado a neoplasia	Acantólise suprabasal, disqueratose, alteração vacuolar da camada basal e exocitose células inflamatórias	IgG e /ou C3 intercelular em epiderme/epitélio de membrana mucosa

Fonte: Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2007.

- Recidivas

Retorno de lesões em pacientes com remissão completa (indivíduos sem lesões e que não estavam recebendo terapia) ou parcial (pacientes sem lesões, mas que estavam recebendo algum tipo de terapêutica).

- Procedência

Município de procedência do paciente, sendo agrupado em oito macrorregiões do Estado de Santa Catarina, conforme estabelecido pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (ANEXO I).

- Complicações durante o tratamento

Patologias (efeitos adversos) presentes nos pacientes após início de terapia imunossupressora, sendo agrupadas em: infecções (impetigo, tinea, herpes simples, herpes zoster, candidíase, pneumonia, infecção do trato urinário), hipertensão, diabetes, síndrome de Cushing, catarata, osteoporose, osteonecrose e dispepsia).

3.4 Procedimentos Técnicos e Coleta de Dados.

Os procedimentos técnicos foram realizados no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de abril a agosto de 2009.

A coleta de dados foi realizada após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente. O preenchimento de uma ficha pré-codificada, especialmente elaborada para este estudo (ANEXO II), foi realizada pelo autor do presente estudo. Nesta ficha, os casos incluídos receberam um número seqüencial e foram anotados os dados dos laudos anatomopatológicos e imunofluorescência, bem como os demais dados clínicos envolvidos no estudo e necessários à pesquisa. Para cada caso foi atribuído um número de identificação que seguiu a ordem cronológica do diagnóstico final da patologia.

3.5 Análise dos Dados

Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis foi analisada por meio de testes de hipóteses apropriados ao tipo e à escala das mesmas (exato de

Fisher, teste t de Student e ANOVA, com teste de Bonferroni para análises *a posteriori*). Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$ ⁽²⁶⁾.

As análises foram realizadas através dos aplicativos Microsoft Excel e EpiInfo 6.04.

3.6 Aspectos Éticos

O projeto deste trabalho foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, de acordo com a Resolução n°. 196/96, 251/97 e 292/99, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, com parecer consubstanciado – Projeto n° 63/2009, aprovado em reunião do dia 30 de março de 2009 (ANEXO 3).

4 RESULTADOS

A amostra desse estudo consistiu de 22 pacientes que preencheram os critérios para diagnóstico de doenças bolhosas auto-imunes. Analisando-se a frequência dos diagnósticos finais obtidos através de avaliação clínica, anatomopatológica e/ou imunofluorescência, observa-se que a maioria apresentou diagnóstico de pênfigo vulgar (68,2%), seguido por pênfigo foliáceo (18,2%), penfigóide bolhoso (9,1%) e dermatite herpetiforme (4,5%) (Tabela 3). Critérios diagnósticos anatomopatológicos foram preenchidos em todos os casos (100%), porém apenas 59,1% (n=13) apresentaram critérios diagnósticos de imunofluorescência. Dos quatro casos encontrados com pênfigo foliáceo, apenas um caso foi de pênfigo foliáceo endêmico, paciente com naturalidade de Minas Gerais. O único paciente diagnosticado com dermatite herpetiforme apresentava níveis séricos elevados de antitransglutaminase, fato que corrobora o diagnóstico final obtido.

Tabela 1 - Frequência dos diagnósticos obtidos através dos critérios clínicos, anatomopatológicos e de imunofluorescência adotados nesse estudo

Diagnóstico	n	%	IC 95%*
Pênfigo Vulgar	15	68,2	45,1 – 86,1
Pênfigo Foliáceo	4	18,2	5,2 – 40,3
Penfigóide Bolhoso	2	9,1	1,1 – 29,2
Dermatite Herpetiforme	1	4,5	0,1 – 22,8
Total	22	100	

* Intervalo de confiança de 95%

Quanto as características epidemiológicas da amostra, observou-se 15 pacientes do sexo feminino (68,2%) e sete pacientes do sexo masculino (31,8%). Com presença de 50,0% da amostra procedente da macrorregião da Grande Florianópolis e 90,5% classificados como raça branca (Tabela 4). A amostra apresentou 95,5% de história familiar negativa para doenças bolhosas auto-imunes.

Tabela 2 - Características epidemiológicas dos pacientes com doenças bolhosas auto-imunes atendidos no serviço de dermatologia do HU-UFSC*

Variáveis	n	%	IC 95%[§]
Sexo			
Masculino	7	31,8	13,9 – 54,9
Feminino	15	68,2	45,1 – 86,1
Raça			
Branco	19	90,5	69,6 – 98,8
Negro	1	4,8	0,1 – 23,8
Pardo	1	4,8	0,1 – 23,8
Amarelo	0	0	0
Estado Civil			
Solteiro	4	18,2	5,2 – 40,3
Casado/União estável	15	68,2	45,1 – 86,1
Viúvo	3	13,6	2,9 – 34,9
Macrorregião			
Extremo Oeste	0	0	0
Meio Oeste	0	0	0
Vale do Itajaí	5	22,7	7,8 – 45,4
Grande Florianópolis	11	50,0	28,2 – 71,8
Sul	4	18,2	5,2 – 40,3
Nordeste	0	0	0
Planalto Norte	1	4,5	0,1 – 22,8
Planalto Serrano	1	4,5	0,1 – 22,8

* HU-UFSC= Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

§ Intervalo de confiança de 95%

No que se refere às características clínicas, a maioria dos casos (86,4%) apresentavam pelo menos um sintoma no momento do diagnóstico, dos sintomas relatados a dor esteve presente em 59,1% dos casos, seguidos por prurido e ardência com 45,5% e 22,7% dos casos

respectivamente. Na avaliação inicial no diagnóstico, 81,8% dos casos não apresentavam nenhuma comorbidade associada. Com relação à região anatômica acometida pelas lesões cutâneas características das patologias do estudo, a maioria apresentou lesões em mucosa (63,6%) e distribuição difusa (40,9%), como pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes com doenças bolhosas auto-imunes atendidos no serviço de dermatologia do HU-UFSC*

Variáveis	n	%	IC 95%[§]
Sintomas[†]			
Nenhum	3	13,6	2,9 – 34,9
Dor	13	59,1	36,4 – 79,3
Prurido	10	45,5	24,4 – 67,8
Ardência	5	22,7	7,8 – 45,4
Comorbidades[†]			
Nenhuma	18	81,8	59,7 – 94,8
Diabetes	3	13,6	2,9 – 34,9
Tireoideopatia	2	9,1	1,1 – 29,2
Local[†]			
Face	3	13,6	2,9 – 34,9
Tronco	6	27,3	10,7 – 50,2
MMSS	6	27,3	10,7 – 50,2
MMII	7	31,8	13,9 – 54,9
Abdome	2	9,1	1,1 – 29,2
Mucosa	14	63,6	40,7 – 82,8
Difuso	9	40,9	20,7 – 63,6

* HU-UFSC= Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

[†] Paciente pode estar incluído em mais de uma categoria.

[§] Intervalo de confiança de 95%.

MMSS – membros superiores, MMII – membros inferiores.

Ao avaliarmos as características da terapêutica da amostra, verificamos que a maioria fez uso de corticóide oral (54,5%) como tratamento inicial e corticóide associado a azatioprina (36,4%) como tratamento de manutenção. Apresentando durante o acompanhamento, recidiva em 77,3% dos casos (Tabela 6).

Tabela 4 - Características terapêuticas e número de recidivas dos pacientes com doenças bolhosas auto-imunes atendidos no serviço de dermatologia do HU-UFSC*

Variáveis	n	%	IC 95%[§]
Tratamento Inicial			
CO oral	12	54,5	32,2 – 75,6
CO tópico	1	4,5	0,1 – 22,8
CO + Dapsona	6	27,3	10,7 – 50,2
CO + Azatioprina	3	13,6	2,9 – 34,9
Tratamento de Manutenção			
CO oral	6	27,3	10,7 – 50,2
CO tópico	1	4,5	0,1 – 22,8
CO + Dapsona	6	27,3	10,7 – 50,2
CO + Azatioprina	8	36,4	17,2 – 59,3
CO + Dapsona + Imunossupressor	1	4,5	0,1 – 22,8
Recidivas			
Nenhuma	5	22,7	7,8 – 45,4
Uma	6	27,3	10,7 – 50,2
Duas	2	9,1	1,1 – 29,2
Três	2	9,1	1,1 – 29,2
Quatro	2	9,1	1,1 – 29,2
Seis	4	18,2	5,2 – 40,3
Oito	1	4,5	0,1 – 22,8

* HU-UFSC= Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

§ Intervalo de confiança de 95%.

CO – corticóide.

As variáveis numéricas – idade, tempo de tratamento até desaparecimento da bolha e tempo de controle da doença – foram analisadas segundo mediana, média e desvio padrão. A média de idade foi de 43,64 anos com desvio padrão de 14,33 anos. O tempo de tratamento que foi necessário até desaparecimento da bolha foi analisado em dias, obtendo resultado de média de 47,54 dias com desvio padrão de 67,82 dias. O tempo de controle após terapêutica inicial apresentou média de 342,95 dias com desvio padrão de 371,45 dias (Tabela 7).

Tabela 5 - Média, mediana e desvio padrão para idade, tempo de tratamento até desaparecimento da bolha e tempo de controle da doença

Variáveis*	Média	Desvio padrão	Mediana (Mínimo/Máximo)
Idade no Diagnóstico (anos)	43,64	14,33	43,00 (18,0/74,0)
Tempo de tratamento até desaparecimento da bolha (dias)	47,54	67,82	22,50 (8,0/330,0)
Tempo de controle após terapêutica inicial (dias)	342,95	371,45	255,00 (30,0/1440,0)

*Variáveis contínuas são apresentadas através do cálculos das médias, medianas e do desvio padrão para cada grupo.

Analisou-se a presença de complicações apresentadas nos pacientes após início de terapêutica imunossupressora, houve predomínio de infecções com 12 casos (54,5%), seguido por dispepsia (31,8%), hipertensão (27,3%), diabetes (22,7%) e síndrome de Cushing (18,2%). Encontrou-se um paciente com osteoporose e um paciente com osteonecrose em joelho esquerdo (Tabela 8).

Quanto a associação dos diagnósticos finais e as variáveis sexo, local de acometimento e sintomas, observa-se que a variável sintomas não apresentou diferenças estatisticamente significativas. Com relação ao sexo e o diagnóstico obtido, apresentou significância estatística ($p = 0,046$). Para a associação da variável de local de acometimento e diagnóstico, foram encontradas significâncias da associação com mucosa e pênfigo vulgar, e face com pênfigo foliáceo, apresentando $p = 0,0001$ e $p = 0,010$ respectivamente, demais locais não apresentaram significância estatística (Tabela 9).

Tabela 6 - Complicações nos pacientes com doenças bolhosas auto–imunes após início de terapia imunossupresora.

Complicações[†]	n	%	IC 95%[§]
Ausente	6	27,3	10,7 – 50,2
Infecções	12	54,5	32,2 – 75,6
Hipertensão	6	27,3	10,7 – 50,2
Diabetes	5	22,7	7,8 – 45,4
Síndrome Cushing	4	18,2	5,2 – 40,3
Catarata	0	0	0
Osteoporose	1	4,5	0,1 – 22,8
Osteonecrose	1	4,5	0,1 – 22,8
Dispepsia	7	31,8	13,9 – 54,9

* HU-UFSC= Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

[†] Paciente pode estar incluído em mais de uma categoria.

[§] Intervalo de confiança de 95%.

A associação entre o tempo de controle e o número de recidivas com os diagnósticos de doenças bolhosas auto-imunes, não apresentou diferenças estatisticamente significativas. Com relação a associação de idade e o diagnóstico, apresentou significância estatística com $p = 0,0135$ no penfigóide bolhoso(Tabela 10).

Tabela 7 - Associação entre as doenças bolhosas auto-ímmunes e as variáveis qualitativas

Variáveis	Diagnóstico				Valor de p*
	Pênfigo Vulgar	Pênfigo Foliáceo	Penfigóide Bolhoso	Dermatite Herpetiforme	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Sexo					
Masculino	3 (42,86)	3 (48,86)	0 (0)	1 (14,29)	0,046
Feminino	12 (80,0)	1 (6,67)	2 (13,33)	0 (0)	
Local de Acometimento					
Face	0 (0)	2 (66,67)	0 (0)	1 (33,33)	0,010
Tronco	4 (66,67)	1 (16,67)	0 (0)	1 (16,67)	0,502
MMSS	3 (50,0)	1 (16,67)	1 (16,67)	1 (16,67)	0,289
MMII	3 (42,86)	2 (28,57)	1 (14,29)	1 (14,29)	0,226
Abdome	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Mucosa	14 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,0001
Difuso	6 (66,67)	2 (22,22)	1 (11,11)	0 (0)	1,0
Sintomas					
Dor	11 (84,62)	2 (15,38)	0 (0)	0 (0)	0,094
Prurido	5 (50,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0,151
Ardência	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	1,0

* Valor de p - Teste exato de Fisher .

MMSS – membros superiores, MMII – membros inferiores

Tabela 8 - Associação das variáveis quantitativas e as doenças bolhosas auto-imunes

Variáveis	Diagnóstico				Valor de p*
	Pênfigo Vulgar	Pênfigo Foliáceo	Penfigóide Bolhoso	Dermatite Herpetiforme	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Idade no diagnóstico (anos)	44,93 (9,72)	34,25 (17,63)	65,0 (12,72)	19,0 (0)	0,0135
Tempo de controle (dias)	375,0 (380,53)	170 (133,41)	80 (14,14)	1080 (0)	0,1061
Número de recidivas	2,86 (2,29)	3,25 (3,30)	0 (0)	0 (0)	0,3068

*Valor de p - Teste t de student e Bonferroni a posteriori (p< 0,05).

DP – desvio padrão.

5 DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, grandes avanços foram feitos na compreensão do comportamento clínico e molecular das doenças bolhosas auto-imunes (DBAI). A fim de obter uma melhor visão sobre o comportamento clínico das diferentes DBAI, é necessário dispor de informações sobre as variações regionais dessas doenças. O presente estudo analisou o perfil de doenças bolhosas auto-imunes atendidos no Hospital Universitário-UFSC, visto que, até a presente data, nenhum estudo havia sido realizado no Estado de Santa Catarina - conforme pesquisado nas bases de dados de Pubmed, Lilacs e CAPES. A maioria dos estudos descreve apenas características clinicoepidemiológicas de uma única DBAI (23,28,30).

Esse estudo mostrou predomínio de pacientes com diagnóstico de pênfigo (86,4%), sendo desses 79% com pênfigo vulgar e 21% com pênfigo foliáceo. Estes valores se aproximam dos encontrados em outro estudo, que analisou 128 pacientes com DBAI, destes 60 casos com pênfigo (47%), sendo 80% com PV e 18 % com PF⁽²⁷⁾. Coronel-Perez *et al*⁽²⁸⁾ analisou a presença de 79% de pênfigo vulgar e 13% de pênfigo foliáceo. Fato que corrobora o presente estudo, mostrando um maior número de casos de pênfigo vulgar nas amostras estudadas, essa afirmação somente é descartada nos estudos que avaliam pênfigo em áreas endêmicas de pênfigo foliáceo endêmico, dessa forma a relação passa a ser extremamente diferente, estudos mostrando a presença de 92% de pênfigo foliáceo endêmico e 7 % de pênfigo vulgar⁽²⁹⁾. Importante lembrar que o Brasil é área endêmica, Entre os estados brasileiros que apresentaram focos, destaca-se São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul e Paraná. No presente estudo, houve a presença de um caso de pênfigo foliáceo endêmico proveniente do estado de Minas Gerais.

Nanda *et al*⁽²⁷⁾ verificou a média de idade no PV de 36,53 anos, com desvio padrão de 11,08 anos; no PF encontrou média de idade de 36,88 anos com desvio padrão de 12,83 anos. A média de idade do PV apresentada por Chams-Davatchi *et al*⁽³⁰⁾ foi de 42 anos e Langan *et al*⁽³¹⁾ foi de 71 anos. No presente estudo encontrou no PF a média de idade de 34,25 anos e desvio padrão de 17,63 anos; no PV a média foi de 44,93 anos e desvio padrão de 9,72 anos. Dados condizentes com a literatura, que mostra uma maior incidência de casos

de pênfigo foliáceo em pacientes jovens e casos de pênfigo vulgar em faixa etária mais elevada, variando entre a quarta e sétima década de vida.

O PB, terceiro mais comum nesse estudo com 9,1%, tem-se mostrado na França ⁽³²⁾, Reino Unido ⁽³¹⁾, Alemanha ⁽³³⁾, Suíça ⁽³⁴⁾ e Singapura ⁽³⁵⁾ como o mais prevalente, com 73,5%, 86%, 66%, 83%, 88% dos casos da amostra respectivamente. Esse valor pode ser maior em nossa região de estudo, visto que muitos casos são responsivos a terapia tópica, não sendo referenciado para a instituição de aplicação da pesquisa. Dessa forma, o predomínio de casos de pênfigo em relação aos casos de PB é esperado, devido a resposta a doses moderadas de corticóide sistêmico, poucos casos deverão ser encaminhados para hospitais terciários.

Um estudo analisou 140 casos de PB, com presença de 58% do sexo feminino e média de idade no diagnóstico de 77,2 anos ⁽³⁴⁾. Muitos estudos têm corroborado esse perfil no PB, na maioria estudos retrospectivos, realizados no Kuwait ⁽²⁷⁾, Polônia ⁽³⁶⁾, Alemanha ⁽³³⁾, França ⁽³²⁾, Itália ⁽³⁷⁾, Reino Unido ⁽³¹⁾, Suíça ⁽³⁴⁾, cujos resultados mostraram média de idade no diagnóstico variando entre 65,2 – 80 anos, com predomínio do sexo feminino. Em comparação, o presente estudo, mostrou com relação ao PB apenas casos do sexo feminino (n=2), com média de idade de 65 anos, com desvio padrão de 12,72 anos. Mostrando que os resultados são pertinentes com a literatura, apesar de amostra muito pequena. No entanto, a prevalência de PB na instituição de estudo pode ser subestimada, visto freqüentemente PB ter apresentação atípica e múltipla facetas em pacientes idosos, com conseqüente atraso e diagnóstico errôneo, tais como dermatite eczematosa crônica, prurido crônico e reações a drogas. Assim sendo, um aspecto a se destacar é que a maioria dos estudos ^(31,34) aponta para um aumento da incidência do PB com o aumento da idade, particularmente após os 70 anos, com pico após os 90 anos (162,9 novos casos por milhão de pessoas /ano ⁽³⁴⁾). Esses dados apontam para o PB como uma das doenças emergentes nos idosos, fato demonstrado na população européia, tornando-se fonte de preocupação de saúde pública.

A DH, doença crônica bolhosa associada a enteropatia sensível ao glúten, que acomete principalmente indivíduos do sexo masculino e adultos jovens. Apresenta incidência de 9,8 casos por milhão anual nos Estados Unidos ⁽²⁵⁾, enquanto a doença aparece apenas esporadicamente no Japão ⁽³⁸⁾. Nesse estudo houve apenas a presença de um caso masculino de DH com idade de 19 anos, com características semelhantes das descritas na literatura, apresentando aumento de antitransglutaminase sérica, como sintoma referido, o prurido e acometimento de tronco, face e membros superiores. A prevalência de DH na instituição de estudo pode ser subestimada, visto que freqüentemente os pacientes são atendidos no Serviço

de Gastroenterologia e são orientados sobre a dieta de isenção do glúten, dessa forma apenas os casos refratários serem referenciados para o Serviço de Dermatologia.

Nanda *et al*⁽²⁷⁾, numa análise 128 pacientes com DBAI, registrados num período de 11,5 anos, foram encontrados 42 casos masculinos (33%) e 86 casos femininos (67%). A média de idade no diagnóstico foi de 42 anos, com desvio padrão de 19,57 anos. Fato pertinente com esse estudo que encontrou a presença de sete casos masculinos (31,8%) e 15 casos femininos (68,2%), a média de idade encontrada foi de 43,64 anos, com desvio padrão de 14,33 anos. Mostrando características semelhantes nas populações estudadas.

No presente estudo os critérios diagnósticos anatomopatológicos foram preenchidos em todos os casos (100%), porém apenas 59,1% (n=13) apresentaram critérios diagnósticos de imunofluorescência. Todos os exames de imunofluorescência foram feitos sob supervisão de um patologista experiente na área de dermatologia. Com relação ao anatomopatológico, esses não foram realizados na sua totalidade na instituição de estudo, em virtude de alguns pacientes serem referenciados de outras instituições sem experiência na área. Dessa forma, o laudo desses pacientes somente foi repetido em caso de disparidade clínica e anatomopatológicas e em casos de difícil terapêutica. Não foram incluídos como critérios diagnósticos para DBAI no presente estudo, a IFI e Elisa, visto esses exames não serem usados de rotina na instituição, devido seu elevado custo. Apesar de estarem descritos nos atuais estudos, como métodos importantes na diferenciação diagnóstica entre as DBAI e o acompanhamento de controle da doença^(1,27,33).

No que diz respeito à procedência dos pacientes incluídos nesse estudo, houve predomínio de casos oriundos da macrorregião da Grande Florianópolis (50%), seguido pelas macrorregiões do Vale do Itajaí (22,7%), Sul (18,2%), Planalto Norte e Serrano, ambos com 4,5%. Apesar do Hospital Universitário – UFSC ser referência no serviço de dermatologia, a maioria dos pacientes são atendidos em seus municípios e posteriormente referenciados para essa unidade. Dessa forma, impossibilita-se a verificação de uma incidência mínima das DBAI no Estado de Santa Catarina, visto que para alcançar tal objetivo seria necessário a busca de casos atendidos em todos os serviços que drenam pacientes da especialidade de dermatologia.

No que diz respeito a sintomatologia referida no diagnóstico das DBAI, Chams-Davatchi *et al*⁽³⁰⁾ relatou que 28% dos pacientes referiram dor e com relação ao local de acometimento das lesões, encontrou 81% em região de mucosa, principalmente oral. Nesse trabalho, houve relato de dor em 59,1% dos casos e o local de maior acometimento das lesões foram as regiões de mucosa com 63,6%. Entretanto, no PF o local de maior acometimento das lesões foi a face (66,67%) e os pacientes com PV apresentaram acometimento de mucosas em

todos os casos. Tais resultados são compatíveis com a literatura que mostra como locais de predomínio de lesões no PF e PV, a face e a mucosa, respectivamente.

Mutasim *et al*⁽³⁹⁾ relata em seu estudo que a droga inicial de escolha são os corticóides sendo a dose dependente da patologia e gravidade da apresentação. Entretanto a terapia adjuvante pode ser utilizada quando há fracasso no controle da doença, no intuito de poupar corticóides ou na presença de efeitos adversos importantes com uso de corticóide sistêmico. Os agentes mais comumente utilizados são azatioprina, micofenolato de mofetil e ciclofosfamida. Nesse estudo verificou-se que a terapia inicial em 54,5% dos casos foi corticóide oral, 27,3% corticóide associado a dapsona em 13,6% corticóide associado a azatioprina. Como terapia de manutenção foi encontrado 36,4% de uso de corticóide associado a azatioprina. Os achados vão ao encontro com a literatura, apresentando como terapia de manutenção um imunossupressor associado com objetivo de redução de corticóide. Um ponto falho no estudo foi a não avaliação da dosagem do medicamento realizado, esse dado não foi coletado, visto ser uma coleta retrospectiva, havia falha na documentação de dosagem dos medicamentos nos prontuários. Dessa forma, não se pode relacionar a dose dos medicamentos com os seus efeitos colaterais.

Ratnam *et al*⁽⁴⁰⁾ analisou a resposta ao tratamento dos pênfigos com corticoterapia em 22 casos, encontrou controle das lesões com cinco a 42 dias após início do tratamento e os pacientes permaneceram em controle da doença em média 19,7 meses (591 dias) após terapia inicial. No presente estudo, o tempo decorrido até desaparecimento da bolha foi de 47,54 dias e o tempo de controle após terapêutica inicial foi de 342,95 dias, no PF esse foi de 170 dias e no PV 375 dias. Com relação as recidivas apresentadas na amostra desse estudo, houve a ausência de recidivas em 22,7% dos casos, sendo que 27,3% apresentaram uma recidiva e 50% apresentaram mais de duas recidivas, nesse grupo houve importante número de casos com nível socioeconômico baixo, sendo relatado abandono de tratamento em diversos momentos devido ao custo dos medicamentos. A ausência de recidivas em alguns estudos varia de 8,6 – 85%^(28,41).

Coronel-Pérez *et al*⁽²⁸⁾ analisou as complicações presentes nos pacientes após início de terapia imunossupressora, encontrando em uma amostra de 23 casos a presença de 70% de infecções (considerou as patologias de impetigo, tinea, candidíase, herpes simples, herpes zoster, infecção urinária, molusco incluídos nessa categoria), 9% de hipertensão, 17% de diabetes, 22% de cataratas e 17% de osteoporose. Nesse estudo as complicações mais frequentes foram: 54,5% de infecções, 31,8% de dispepsia, 27,3% de hipertensão. Muitos estudos estão avaliando as complicações decorrentes da terapêutica, na Tabela 11 verificamos a correlação do atual estudo com os achados de outros autores.

Esse estudo foi realizado em curto período de tempo de observação, visto a recente organização do ambulatório de doenças bolhosas dentro do Serviço de Dermatologia. Fato que colaborou para a coleta dos dados foi a possibilidade de acompanhar a maioria dos pacientes incluídos na pesquisa durante as suas consultas de acompanhamento, esses pacientes apresentavam em média uma consulta a cada quatro meses.

Em resumo, o presente estudo mostrou semelhanças em relação a estudos anteriores em outras populações, incluindo uma maior prevalência de PV, presença de PF em pacientes jovens, predomínio do sexo feminino no PB, uso de corticóide oral como terapia inicial e a frequência de complicações da terapia imunossupressora prolongada. Assim, destaca-se a necessidade de levantamentos semelhantes nas diversas regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento sobre as DBAI.

Tabela 2 - Comparação dos resultados dos estudos anteriores com o atual, referentes as complicações da terapia imunossupressora prolongada.

Autor Ano	Infec- ção	Hiperten- são	Diabe- tes	Síndrome de Cushing	Cata- rata	Osteone- crose	Osteopo- rose	Dispepsia /úlcera péptica
Estudo atual	54,5%	27,3%	22,7%	18,2%	0	4,5%	4,5%	31,8%
Chams- Davatchi et al⁽³⁰⁾	66%	19%	16%	-	2%	2%	10%	-
Fernandes et al⁽⁴⁴⁾	90%	17%	14%	7%	3%	1,5%	-	1,5%
Rivera et al⁽⁴³⁾	40%	3,8%	17,3%	15,3%	5,8%	3,8%	-	-
Pérez- Bernal⁽⁴²⁾	44%	23%	26%	94%	21%	-	35%	11%
Coronel- Pérez et al⁽²⁸⁾	70%	9%	17%	-	22%	-	17%	-

* Em todos os estudos houve predomínio do grupo de pênfigo.

6 CONCLUSÕES

6.1 Respostas aos Objetivos Específicos

1. As doenças bolhosas auto-imunes de maior prevalência no ambulatório de Dermatoses Bolhosas do Hospital Universitário – UFSC foram: pênfigo vulgar em quinze casos (68,2%), pênfigo foliáceo em quatro casos (18,2%), penfigóide bolhoso em dois casos (9,1%) e dermatite herpetiforme em um caso (4,5%).
2. A média de idade dos pacientes com doenças bolhosas auto-imunes foi de 43,64 anos, apresentado 68,2% dos casos do sexo feminino e 31,8% do sexo masculino. O pênfigo vulgar apresentou predomínio do sexo feminino (80%) e média de idade de 44,93 anos. O pênfigo foliáceo mostrou 48,86% dos casos do sexo masculino e média de idade de 34,25 anos. O penfigóide bolhoso teve média de idade de 65 anos e todos os casos do sexo feminino. A dermatite herpetiforme obteve apenas um caso com 19 anos e do sexo masculino.
3. Os tratamentos iniciais mais comuns utilizados na amostra desse estudo foram: corticóides orais em 12 casos (54,5%), seguido de corticóides orais associado a dapsona em seis casos(27,3%) , corticóides orais associados a azatioprina em três casos (13,6%) e corticóide tópico em um caso (4,5%). Com relação as terapêuticas de manutenção utilizadas após controle da doença apresentou-se uso de corticóide associado a azatioprina em oito casos(36,4%), corticóide associado a dapsona em seis casos (27,3%), corticóide oral em seis casos (27,3%) ,corticóide associado a dapsona e azatioprina em um caso (4,5%).
4. A média do tempo de tratamento até desaparecimento das bolhas foi de 47,54 dias e o tempo de controle após terapêutica inicial foi de 342,95 dias. Sendo o tempo de controle no pênfigo vulgar de 375 dias, no pênfigo foliáceo de 170 dias, no penfigóide bolhoso de 80 dias e na dermatite herpetiforme de 1080 dias.

5. A ausência de recidivas foi observada em 22,7% da amostra. O número de recidivas variou entre uma e oito vezes, sendo que em 27,3% dos casos apresentou apenas uma recidiva.

6. As complicações associadas ao tratamento imunossupressor prolongado encontradas foram: infecções (54,5%), dispepsia (31,8%), hipertensão (27,3%), diabetes (22,7%), Síndrome de Cushing (18,2%), osteoporose (4,5%) e osteonecrose(4,5%). Não houve nenhum caso de catarata.

6.2 Considerações finais

As doenças bolhosas auto-imunes são doenças de baixa incidência, porém de elevada morbidade e por vezes letais, necessitam, na maioria dos casos, de tratamento prolongado e acompanhamento constante. Em virtude disso, é importante conhecer o perfil das doenças bolhosas nas regiões, e espera-se que o conhecimento dos resultados desse estudo venha auxiliar no manejo desses pacientes e no controle da doença. A importância de tais resultados vem do fato das doenças bolhosas auto-imunes serem patologias cujo prognóstico está intimamente ligado à precocidade do diagnóstico e a instituição do tratamento adequado.

Sugere-se o uso da ficha de coleta de dados do presente estudo para utilização nos casos novos de doenças bolhosas auto-imunes que forem atendidos no Serviço de Dermatologia - UFSC, com a inclusão das doses dos medicamentos. Para um melhor acompanhamento e registro desses pacientes, com o intuito de avaliar prospectivamente esses casos, visto essa análise geralmente proporcionar uma mais exata avaliação dos dados epidemiológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunha PR, Barraviera SRCS. Dermatoses bolhosas auto-imunes. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(2):p.111-24.
2. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3rd ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007.p:301-30.
3. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan ; 2006.p:131-45.
4. AHMED AR, YUNIS EJ, KHATRI K, WAGNER R, AWDEH Z, ALPER CA. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi. *Immunology*. 1990 Oct; 87: p. 7658-62.
5. C.SCULLY , ALMEIDA OD, S.R.PORTER , J.J.H.GILKES. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term. *Br J Dermatol*. 1999 Jan; 140(1): p. 84-9.
6. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Feb; 48(2): p. 244-52.
7. Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet*. 1999 Aug; 354(9179): p. 667-72.
8. K.E.HARMAN , S.ALBERT , M.M.BLACK. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2003 Nov; 149(5): p. 926–37.
9. Aoki V, Lago F, Yamazaki MH, Santi CG, Maruta CW, Research TCGoFS. Significado do epitope spreading na patogênese dos pênfigos vulgar e foliáceo. *An Bras Dermatol*. 2008 Mar/Apr; 83(2): p. 157-61.
10. Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Jul; 96(6): p. 329-56.
11. Darling MR, Daley T. Blistering Mucocutaneous Diseases of the Oral Mucosa — A Review: Pemphigus Vulgaris. *J Can Dent Assoc*. 2006 Feb; 72(1): p. 63-6.
12. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González J, Mascaró-Galy J. Practical Management of the Most Common Autoimmune Bullous Diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Jul/Aug; 99(6): p. 441-55.
13. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of Pemphigus Vulgaris Current and Emerging

- Options. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6(5): p. 327-42.
14. Campbell I, Reis V, Aoki V, Cunha P, Filho GH, Alves G, et al. Pênfigo foliáceo endêmico / fogo selvagem. *An bras Dermatol*. 2001 Jan/Fev; 76(1): p. 13-33.
 15. Aoki V, Rivitti EA, Ito LM, Hans-Filho G, Diaz LA. Perfil histórico da imunopatogenia do pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem). *An Bras Dermatol*. 2005 May/Jun; 80(3): p. 287-92.
 16. HANS-FILHO G, AOKI V, RIVITTI E, EATON DP, LIN MS, DIAZ LA, et al. Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem)—1998. *Clin Dermatol*. 1999 Mar/Apr; 17(2): p. 225-35.
 17. Cerna M, Fernandez-Viña M, Friedman H, Moraes JR, Moraes ME, Stastny LDP. Genetic markers for susceptibility to endemic Brazilian pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) in Xavante indians. *Tissues Antigens*. 1993 May; 42(1): p. 138-40.
 18. Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, Hans-Filho G, Eaton DP, P. Warren SJ, et al. Environmental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *J Invest Dermatol*. 2004 Jan; 9(1): p. 34-40.
 19. Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA. The Role of Intramolecular Epitope Spreading in the Pathogenesis of Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *J Exp Med*. 2003 May; 197(11): p. 1501-10.
 20. Zenzo GD, Marazza G, Borradori L. Bullous Pemphigoid: Physiopathology, Clinical Features and Management. *Adv Dermatol*. 2007 Nov; 23: p. 257-88.
 21. Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: Clinical, Histologic, Immunopathologic, and Therapeutic Considerations. *JAMA*. 2000 Jul; 284(3): p. 350-6.
 22. VENNING V, WOJNAROWSKA F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. *Br J Dermatol*. 2006 Jul; 123(4): p. 439-45.
 23. Zenzo GD, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol*. 2008 Jun; 128: p. 415-26.
 24. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Immunopathology TIGfC. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jun; 23(6): p. 633-38.
 25. L. F. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol*. 2002 Nov/Dec; 12(6): p. 523-31.
 26. Kirkwood B. *Essentials of medical statistics* Oxford: Blackwel; 1988.
 27. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2004 43; 43(12): p. 876-81.

28. Coronel-Pérez I, Rodríguez-Rey E, Pérez-Bernal A, Camacho F. Epidemiology of Pemphigus in Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain, 2005-2006. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Mar; 100(2): p. 121-5.
29. Minelli L, Neto CRB, Minelli HJ. Pênfigos e penfigóides: casuística de 194 casos internados no Hospital São Roque (Paraná). *An Bras Dermatol.* 1990; 65(2): p. 67-69.
30. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* 2005 Jun; 44: p. 470-76.
31. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008 Jul; 337: p. 160-3.
32. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and Distribution of Subepidermal Autoimmune Bullous Skin Diseases in Three French Regions. *Arch Dermatol.* 1995 Jan; 131(1): p. 48-52.
33. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 May; 7(5): p. 434-40.
34. Marazza G, Pham H, Schärer L, Pedrazzetti P, Hunziker T, Truëb R, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol.* 2009 Oct; 161(4): p. 861-8.
35. S.N.WONG, S.H.CHUA. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol.* 2002 Sep; 147(3): p. 476-80.
36. Serwin AB, Bokinić E, Piascik M, Masny D, Chodynicka B. Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000–2005. *Med Sci Monit.* 2007 Aug; 13(8): p. 360-4.
37. Cozzani E, Parodi A, Rebora A. Bullous pemphigoid in Liguria: A 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Jul; 15(4): p. 317-19.
38. Shibahara M, Nanko H, Shimizu M, Kanda N, Kubo M, Ikeda M, et al. Dermatitis herpetiformis in Japan: An Update. *Dermatology.* 2002 Nov/Dec; 12(6): p. 523-31.
39. Mutasim DF. Therapy of autoimmune bullous diseases. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Mar; 3(1): p. 29-40.
40. RATNAM KV, Phay K, Tan C. Pemphigus Therapy with Oral Prednisolone Regimens A 5-Year Study. *Int J Dermatol.* 1990 Jun; 29(5): p. 363-7.
41. Bystryń JC, Steinman NM. The Adjuvant Therapy of Pemphigus An Update. *Arch Dermatol.* 1996 Feb; 132(2): p. 203-12.
42. Pérez-Bernal A, Moreno J, Camacho F. Ten years' experience of the treatment of 34 cases

- of pemphigus. *J Dermatolog Treat.* 1992; 3(2): p. 73-5.
43. Rivera R, Postigo C, Mano DDL, Vanaclocha F, Iglesias L. Pemphigus: A retrospective study of 52 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2004; 95(4): p. 213-8.
44. Fernandes NC, Perez M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001 Jan/Fev; 43(1): p. 33-6.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normalização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa

ANEXO I

Macrorregiões do Estado de Santa Catarina

Macrorregião do Extremo Oeste é composta pelos municípios:

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| - Xanxerê | - Chapecó |
| - Xaxim | - Quilombo |
| - São Miguel do Oeste | - Maravilha |
| - Itapiranga | - São Lourenço do Oeste |
| - São José do Cedro | |

Macrorregião Sul é composta pelos municípios:

- | | |
|-------------|------------------|
| - Araranguá | - Tubarão |
| - Sombrio | - Laguna |
| - Criciúma | - Braço do Norte |
| - Urussanga | - Orleans |
| - Içara | - Imbituba |

Macrorregião do Vale de Itajaí é composta pelos municípios:

- | | |
|----------------------|------------|
| - Rio do Sul | - Blumenau |
| - Ibirama | - Brusque |
| - Ituporanga | - Indaial |
| - Itajaí | - Timbó |
| - Balneário Camboriu | - Gaspar |

Macrorregião Nordeste é composta pelos municípios:

- | | |
|--------------------|------------------------|
| - Joinville | - São Francisco do Sul |
| - Rio Negrinho | - Jaraguá do Sul |
| - São Bento do Sul | - Guaramirim |

Macrorregião do Planalto Serrano é composta pelos municípios:

- Lages

- São Joaquim

Macrorregião do Planalto Norte é composta pelos municípios:

- Mafra

- Itaiópolis

- Canoinhas

- Porto União

Macrorregião do Meio Oeste é composta pelos municípios:

- Videira

- Concórdia

- Curitibanos

- Seara

- Santa Cecília

- Joaçaba

- Caçador

- Campos Novos

Macrorregião da Grande Florianópolis é composta pelos municípios:

- Florianópolis

- Santo Amaro da Imperatriz

- São José

- Tijucas

ANEXO II

FICHA DE COLETA DE DADOS

- 1. Ficha para Coleta de Dados de Número:** _____
- 2. Número do Prontuário:** _____
- 3. Nome :** _____
- 4. Data de Nascimento:** ___/___/___ **5. Idade ao diagnóstico :** _____
- 6. Idade atual:** _____ **7. Profissão:** _____
- 8. Sexo:** () Feminino () Masculino **9. Procedência:** _____
- 10. Raça:** () Branca () Negra () Pardo () Indígena
- 11. Estado Civil:** () Solteiro () Casado/união estável () Viúva () Desquitado/divorciado
- 12. Diagnóstico:**
- () Pênfigo Vulgar
- () Pênfigo Foliáceo
- () Penfigóide bolhoso
- () Dermatite Herpetiforme
- () Dermatite por IgA
- () Epidermólise Bolhosa
- () Outros: _____
- 13. Comorbidades:** () Diabetes () Tireoideopatia () Outras doenças auto imunes
Outras: _____
- 14. Sintomas associados:** () Dor
- () Prurido
- () Ardência
- () _____
- 15. Fotossensibilidade**
- () Sim () Não

16.Local de acometimento inicial: Face Pescoço Tronco MMSS MMII Abdome Mucosa oral Difuso _____**17.Tratamento inicial realizado:** Corticóide via oral Corticóide tópico Corticóide + Dapsona Corticóide + Azatioprina Inibidores da calcineurina. Corticóide+ Dapsona+ Imunossupressor.**18. Tempo de tratamento até desaparecimento da bolha:** _____**19.Tratamento de manutenção realizado:** Corticóide via oral Corticóide tópico Corticóide + Dapsona Corticóide + Azatioprina Inibidores da calcineurina. Corticóide+ Dapsona+ Imunossupressor.**20. Tempo de controle após terapia inicial:** _____**21.Recidivas:** Sim Não Quantas: _____**22.História Familiar:** Sim Não**23.Anatomopatológico:**

24.Imunofluorescência:

25.Complicações

- () Infecções _____
- () Hipertensão
- () Diabetes
- () Síndrome de Cushing
- () Catarata
- () Osteoporose
- () Osteonecrose
- () Dispepsia
- () Outras _____
- () Ausente.

26.Observações:

ANEXO III

Parecer comitê de ética



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA**

**Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEPESH**

Campus Prof. João David Ferreira Lima – CEP 88040-900
Trindade - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil | www.cep.ufsc.br / +55 (48) 3721-9206

PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº063/09

I- Identificação:

Data de entrada no CEPESH: 18-03-2009

Título do Projeto: “PERFIL CLINICOPATOLÓGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA BOLHOSA AUTO-IMUNE ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE DERMATOSES BOLHOSAS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UFSC NO PERÍODO DE ABRIL A JUNHO DE 2009”

Pesquisador Responsável: Eliana Temes Pereira

Pesquisador Principal: Mariana Tremel Barbato e Adriana Vieira

Propósito: Trabalho de Conclusão de curso

Instituição onde se realizará: Serviço de Dermatologia do HU-UFSC

Início da coleta de dados: Abril-2009 **Término previsto:** Junho-2009

II- Objetivos: Geral: Analisar o perfil clinicopatológico dos pacientes com doença bolhosa auto –imune atendidos no ambulatório de dermatose bolhosas do Hospital Universitário – UFSC no período de abril à junho de 2009. **Específicos:** Avaliar as formas de doenças bolhosas auto-ímmunes de maior prevalência no ambulatório de Dermatoses Bolhosas do Hospital Universitário- UFSC, analisar os tipos de tratamento mais comuns, analisar o tempo decorrido entre o início das lesões e o diagnóstico da doença bolhosa, avaliar o número de recidivas, correlacionar as recidivas com o tipo de tratamento realizado, analisar a faixa etária de acometimento das doenças bolhosas, criar protocolo específico para utilização nos casos novos de doenças bolhosas auto-ímmunes que forem atendidos no Hospital Universitário.

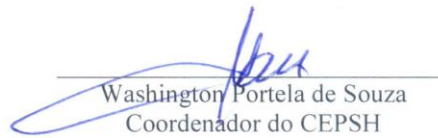
III- Sumário do Projeto: As doenças bolhosas auto-ímmunes correspondem um grupo de dermatoses raras, de caráter crônico na maioria dos casos, apresentando bom prognóstico se diagnosticada e tratada precocemente. As doenças bolhosas auto-ímmunes são caracterizadas pela produção de auto-anticorpos contra estruturas de adesão celular na epiderme ou na união dermo-epidérmica. O diagnóstico das doenças bolhosas é obtido através das características clínicas e histopatológicas. Para análise histológica é necessário avaliar a localização da vesico-bolha para diferenciação das afecções. Atualmente utilizando a técnica de imunofluorescência, imunoblotting, imunoprecipitação e biologia molecular têm possibilitado rapidez e precisão no diagnóstico das enfermidades bolhosas. Até o momento, não existem informações suficientes sobre o perfil clínico e patológico dos pacientes com doença auto-ímmune atendidos no ambulatório de Dermatoses Bolhosas, no Hospital Universitário. Espera-se que um melhor conhecimento a respeito de seu perfil ajude na diferenciação precoce entre as doenças, e conseqüentemente ajude a estabelecer o tratamento mais eficaz e rápido no controle da doença e recidivas, como também auxilie na criação de protocolos de seguimento desses pacientes. Trata-se de um estudo transversal onde serão revistos e separados para o presente estudo todos os prontuários de pacientes em seguimento no ambulatório de Dermatoses Bolhosas do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), cujo diagnóstico final seja de doença bolhosa auto-ímmune, atendidos no período de abril a junho de 2009. Visto tratar-se de doença rara, não realizaremos cálculo de amostra, pois analisaremos todos os pacientes que estiverem de acordo com os critérios de inclusão atendidos nesse período. As variáveis estudadas serão: Idade, diagnóstico, tratamento, recidivas, anátomo-patológico, imunofluorescência das peças de biópsia.

IV- Comentários: A relevância dos resultados vem do fato das doenças bolhosas auto-imunes serem patologias cujo prognóstico está intimamente ligado à precocidade do diagnóstico e a instituição do tratamento adequado. Espera-se que com um melhor entendimento do perfil das doenças bolhosas auto-imunes possamos construir um protocolo específico para utilização nos casos novos da doença que forem atendidos no HU. A metodologia está adequada e atende a todos os requisitos éticos. A pesquisadora responsável tem qualificação e experiência na área. A documentação exigida está presente. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é está adequadamente redigido.

V- Parecer: Pelo exposto, somos de parecer que o presente projeto, assim como o TCLE, sejam aprovados por este Comitê.

Aprovado *ad referendum* (X)

Florianópolis, 30/03/2009


Washington Portela de Souza
Coordenador do CEPESH

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/ 96 e 251/ 97 do CNS.