

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

PÊNFIGO FOLIÁCEO: UM RELATO DE CASO

Alexandre Nascimento Guirra - 4509645
Bianca Marinelli dos Santos - 4509180
Luciano Miyashita - 4508362

Duque de Caxias
Novembro/2024

Alexandre Nascimento Guirra - 4509645
Bianca Marinelli dos Santos - 4509180
Luciano Miyashita - 4508362

PÊNFIGO FOLIÁCEO: UM RELATO DE CASO

Projeto de pesquisa I, apresentado como requisito parcial de obtenção do título de Graduação em Medicina da Universidade do Grande Rio.

Orientadores: Prof. Bruno Eduardo Moraes Nunes e Prof. Paulo Cavalcante Apratto Junior

Duque de Caxias
Novembro/2024

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho à memória daqueles que partiram, cujas almas agora dançam nas constelações e permanecem vivos em nossos corações. A cada passo nesta jornada, podemos sentir a suave presença daqueles que amamos, cujos sorrisos e ensinamentos permanecem como eternas luzes em nossas memórias. Em momentos de solidão, lembramos das palavras de Adélia Prado: "Eu sou uma flor que se abre ao sol / com um céu de estrelas." Essas estrelas são nossos entes queridos, que continuam iluminando nosso caminho, guiando-nos com seu amor imortal e sua sabedoria que ecoa nas profundezas das nossas almas.

Agradecemos também a Deus e aos seres que nos iluminam, que nos oferecem força e inspiração em cada jornada. Nos momentos de incerteza, as palavras de Fernando Pessoa ecoam como um sussurro do destino: "Eu sou do tamanho do que vejo / e não do tamanho da minha altura." Que possamos sempre enxergar além dos desafios e descobrir a beleza nas lições que a vida nos proporciona, sempre com o apoio da luz que brilha em nosso interior.

Uma menção especial vai ao paciente que nos acompanhou nesta jornada, cujo relato de vida se tornou a essência deste trabalho. Sua coragem e resiliência foram fundamentais para a construção deste TCC, e sua história nos lembra da importância do cuidado humano na medicina. Que esta dedicatória sirva como um tributo ao amor que transcende a vida, à força que nos abraça, e à sabedoria que recebemos através de cada experiência.

AGRADECIMENTOS

Ao chegar ao fim deste ciclo tão significativo, o coração, que a princípio é só um músculo, transborda de gratidão por todos que estiveram ao nosso lado nessa jornada. Agradecemos aos nossos familiares e amigos, que se tornaram parte da família durante esses anos. Como Carlos Drummond de Andrade tão belamente expressou: "A vida é feita de escolhas, e cada escolha é uma renúncia." As renúncias que fizemos juntos foram desafiadoras, mas o apoio e a solidariedade que encontramos uns nos outros foram o combustível que nos impulsionou a seguir em frente, superando cada obstáculo e celebrando cada conquista.

Aos nossos professores e mentores, nossa eterna gratidão. Vocês não foram apenas guias, mas verdadeiros faróis em meio à tempestade do aprendizado. Fernando Pessoa disse: "Tudo vale a pena quando a alma não é pequena." E a paixão que vocês despertaram em nós pela medicina é o que nos levará a ir além, a sonhar e a lutar por um mundo melhor. Cada ensinamento que recebemos ressoou em nossos corações, moldando não só nosso conhecimento, mas também nossa essência.

Aos nossos colegas e mais uma vez aos nossos amigos, muito obrigado por cada risada compartilhada, cada lágrima e cada momento de superação. Juntos, vivemos os altos e baixos dessa trajetória, e a frase de Manuel Bandeira ecoa em nossos corações: "Eu sei que vou te amar, por toda a minha vida eu vou te amar." O amor e a camaradagem que encontramos uns nos outros foram fundamentais para que cada desafio se tornasse mais leve e cada vitória, mais doce.

Por fim, agradecemos a todos que, de alguma forma, contribuíram para nossa formação. Cada gesto de apoio e cada palavra de encorajamento foram como estrelas que iluminaram nossa caminhada. Cecília Meireles nos lembra que "o que é um dia na vida de um homem? É uma gota no mar do tempo." Que essa gota se torne um oceano de esperança e inspiração, não apenas para nós, mas para todos que têm o sonho de fazer a diferença.

Com profunda gratidão e amor, agradecemos a todos vocês.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Siglas	Significado
Anti-Dsg-1	Anti-Desmogleína 1
C3	Componente 3
CD20	Proteína transmembrana
CE	Componente 3
DDS	Dapsona
Dsg1	Desmogleínas 1
EC	Ectodomínio
ECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FS	Fogo Selvagem
G6PD	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
HC	Hospital das Clínicas de São Paulo
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HLA-DRB1	Antígeno de histocompatibilidade HLA classe II
HLA-DR1	Subtipo do sistema antígeno leucocitário humano
IFD	Imunofluorescência Direta
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgG1	Imunoglobulinas 1
IgG2	Imunoglobulinas 2
IgG4	Imunoglobulinas 4
MTX	Metotrexato
PAM	Poliangiíte Microscópica
PF	Pênfigo Foliáceo
PRED	Prednisona
PV	Pênfigo Vulgar
SES-SP	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Trabalho de conclusão de curso
UPA	Unidade de Pronto Atendimento

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	8
2.	JUSTIFICATIVA	9
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	10
	3.1 Introdução	10
	3.2 Epidemiologia	12
	3.3 Fisiopatologia	13
	3.4 Aspectos Clínicos	14
	3.5 Diagnósticos	15
	3.6 Tratamento	16
4.	OBJETIVOS	21
	4.1 Objetivos Gerais	21
	4.2 Objetivos Específicos	21
5.	MÉTODOS E METODOLOGIA	22
	5.1 Métodos	22
	5.2 Metodologia	23
6.	RELATO DE CASO	25
7.	DISCUSSÃO	29
8.	CONCLUSÃO	32
9.	ANEXOS I - Fotos da evolução do quadro do paciente	33
	Foto 1 - Antes do surgimento das lesões	33
	Foto 2 - Início da lesões em abdome e tórax	34
	Foto 3 - Evolução das lesões bolhosas no abdome e tórax	34
	Foto 4 - Acometimento da face pelas lesões	35
	Foto 5 - Internação no Hospital São João na cidade de Registro - SP	35
	Foto 6 - Agravamento das lesões	36
	Foto 7 - Agravamento das lesões	36

Foto 8 - Após infusão de Rituximabe	37
Foto 9 - Após infusão de Rituximabe	37
Foto 10 - Em monitoramento após infusão de Rituximabe	38
Anexo II - Resultado da Biópsia da lesão	39
Anexo III - Relatório Médico do Hospital das Clínicas de São Paulo	40
Anexo IV - Termo de Aceite para orientação do TCC	42
Anexo V - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	43
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1. INTRODUÇÃO

O pênfigo foliáceo é uma doença autoimune rara, caracterizada pela formação de bolhas superficiais na pele devido à destruição dos desmossomos, estruturas celulares responsáveis pela adesão entre os queratinócitos. Esse processo é mediado por autoanticorpos dirigidos contra a desmogleína 1, uma proteína crucial para a integridade celular na epiderme¹.

Epidemiologicamente, o pênfigo foliáceo apresenta uma distribuição geográfica particular, sendo mais prevalente em regiões rurais e subtropicais. No Brasil, especialmente nas regiões Centro-Oeste e Nordeste e também em alguns estados do Sudeste, existe uma forma endêmica conhecida como pênfigo foliáceo endêmico ou Fogo Selvagem, associada a fatores genéticos e ambientais específicos². A identificação de casos clínicos em diferentes regiões contribui para o entendimento da distribuição e variabilidade da doença.

Clinicamente, a doença manifesta-se inicialmente com lesões eritematosas que evoluem para bolhas superficiais e crostas, predominantemente em áreas seboreicas, como couro cabeludo, face e parte superior do tronco³. O diagnóstico é confirmado por meio de exames histopatológicos e imunofluorescência direta, que evidenciam a presença de autoanticorpos na pele⁴.

O tratamento do pênfigo foliáceo envolve o uso de corticosteróides e imunossupressores, visando controlar a atividade autoimune e prevenir novas lesões. No entanto, a resposta ao tratamento pode variar, e efeitos colaterais associados ao uso prolongado de medicamentos imunossupressores representam um desafio significativo⁵. Relatos de caso são fundamentais para ilustrar a variabilidade clínica e a resposta terapêutica individualizada, proporcionando dados valiosos para a prática médica.

Este trabalho apresenta um relato de caso de um paciente diagnosticado com pênfigo foliáceo, detalhando a apresentação clínica, os métodos diagnósticos utilizados e a resposta ao tratamento. Através deste relato, busca-se contribuir para o entendimento da doença e suas nuances clínicas, bem como discutir as abordagens terapêuticas adotadas e seus resultados.

2. JUSTIFICATIVA

A justificativa para a elaboração minuciosa deste estudo sobre Pênfigo Foliáceo reside na extrema importância de compreender profundamente a doença em questão, explorando meticulosamente suas características intrínsecas e investigando minuciosamente os mais eficazes tratamentos disponíveis atualmente para proporcionar um diagnóstico mais preciso e um manejo clínico aprimorado dos pacientes afetados por essa condição dermatológica complexa. A relevância desse trabalho de pesquisa é imensurável, pois pode impactar de forma significativa a vida dos indivíduos que sofrem com essa enfermidade rara. Através das informações imensamente valiosas compartilhadas neste estudo expandido, buscamos ampliar a divulgação acerca dessa condição, de forma a disseminar o conhecimento e conscientizar tanto os profissionais da área da saúde quanto a sociedade em geral sobre essa patologia dermatológica específica. Não apenas isso, mas também almejamos promover uma discussão aprofundada e abrangente desse caso clínico em particular, para suscitar reflexões e debates construtivos acerca das abordagens terapêuticas vigentes e desenvolver perspectivas promissoras para futuras pesquisas e inovadoras terapias que possam trazer alívio e cura ainda mais efetivos aos pacientes acometidos por essa doença desafiadora. Nossos esforços visam, portanto, lançar luz sobre esse tópico essencialmente relevante, colaborando ativamente para a evolução contínua do campo da dermatologia e para o aprimoramento constante da qualidade de vida das pessoas que enfrentam o Pênfigo Foliáceo⁶.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Introdução

O Pênfigo Foliáceo, de que trata o presente trabalho, é uma doença bolhosa, autoimune e crônica da pele, conhecida popularmente como Fogo Selvagem, sendo essa denominação utilizada, com o intuito de demonstrar a sensação de ardência e calor, que a caracterizam.

O Pênfigo foliáceo clássico ou de Cazenave, pênfigo foliáceo endêmico ou fogo selvagem (FS), pênfigo eritematoso ou síndrome de Senebar-Usher e pênfigo herpetiforme são variantes do pênfigo foliáceo, sendo que, o FS diferencia-se da forma clássica pelos aspectos epidemiológicos, ou seja, compromete adultos jovens, provenientes da zona rural de área geográfica de FS, com presença de casos familiares⁷. Histopatologicamente, é descrita como formações de bolhas acantolíticas intraepidérmicas e imunologicamente, por autoanticorpos antidesmogleína direcionados entre os espaços intercelulares da epiderme, que é o responsável pelo surgimento das lesões cutâneas^{7,8}. O Pênfigo Foliáceo (PF), manifesta-se inicialmente com presença de bolhas que se rompem facilmente, transformando-se em erosões, escamas e crostas aderentes e finas.

O pênfigo foliáceo é portanto, uma doença bolhosa autoimune crônica, caracterizada pela formação de bolhas na pele e mucosas, devido à produção de autoanticorpos contra desmogleína 1, uma glicoproteína presente nas células epiteliais¹. Essa condição é extremamente rara, afetando principalmente adultos de meia-idade e idosos, com um predomínio ligeiramente maior em mulheres. O diagnóstico é baseado em achados clínicos característicos, histopatologia de lesões cutâneas e exames sorológicos que detectam a presença desses autoanticorpos no sangue do paciente².

No pênfigo foliáceo, as bolhas são formadas devido à deterioração dos desmossomos, que são estruturas que mantêm as células da epiderme unidas. Os autoanticorpos direcionados contra a desmogleína 1 interferem na adesão celular, resultando na formação de espaços entre as células epidérmicas, onde as bolhas se formam³. Essas bolhas podem ocorrer em qualquer área do corpo, incluindo a pele do tronco, membros e regiões mucosas, como boca e nariz⁴. Espalha-se no sentido crânio-caudal, de maneira gradual, por longo período, semanas ou meses, com

evolução de maneira generalizada, com expressão máxima na eritrodermia, ou seja, acometendo mais de 70% da área de superfície corporal⁹.

Neste momento, as infecções secundárias tendem a se complicarem, o que é comum. o PF é mediado por anticorpo IgG, contra a desmogleína 1 (Dsg1), como já foi dito anteriormente, caderina que forma uma família de glicoproteínas transmembrana importantes para a adesão das células e a sinalização entres os queratinócitos^{9,10}.

Os sintomas do pênfigo foliáceo podem variar de leves a graves. Além das bolhas, que podem ser pruriginosas e dolorosas, os pacientes também podem apresentar erosões cutâneas, crostas, vermelhidão e descamação⁵. Em alguns casos, a doença pode tornar-se generalizada, afetando uma grande parte da superfície corporal. Isso pode levar a complicações significantes, como infecções secundárias e desequilíbrios hidroeletrolíticos, que exigem tratamento hospitalar⁶.

O diagnóstico do pênfigo foliáceo é realizado por meio da combinação de informações clínicas, exame histopatológico de biópsias de lesões cutâneas e testes sorológicos específicos. O exame histopatológico revela a presença de acantólise, que é a separação das células epidérmicas devido à destruição dos desmossomos. Os testes sorológicos, como a imunofluorescência indireta ou ensaios de ELISA, detectam a presença de autoanticorpos contra a desmogleína 1 no soro do paciente⁷.

O tratamento do pênfigo foliáceo é complexo e envolve o uso de múltiplas estratégias terapêuticas. Os corticosteróides tópicos são comumente usados no início do tratamento para controlar as lesões cutâneas. Nos casos mais graves, são necessários corticosteroides sistêmicos em dose alta, que podem ser administrados oralmente ou por via intravenosa^{8,9}. Além disso, medicamentos imunossupressores, como azatioprina, metotrexato ou micofenolato de mofetila, podem ser adicionados à terapia para reduzir a produção de autoanticorpos⁹. Em casos refratários ou com efeitos colaterais intoleráveis, terapias biológicas, como rituximabe ou omalizumabe, podem ser consideradas como opções terapêuticas alternativas¹⁰.

Ainda não existe uma cura definitiva para o pênfigo foliáceo, mas o controle da doença é possível com o tratamento adequado e monitoramento regular. Além da terapia medicamentosa, medidas adicionais podem ser tomadas para ajudar a reduzir o risco de complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Isso inclui cuidados com a pele adequados, como manter a pele limpa e hidratada, evitar trauma

ou pressão excessiva nas áreas afetadas, proteção solar adequada e acompanhamento com dermatologista especializado na doença¹¹.

A compreensão dos mecanismos imunopatogênicos e dos fatores desencadeantes contribui para o manejo adequado dessa enfermidade debilitante. Pesquisas recentes sugerem que fatores genéticos, ambientais e imunológicos estão envolvidos no desenvolvimento do pêmfigo foliáceo. Alguns estudos apontam para a possível associação com certos genes, exposição a medicamentos, infecções virais e alterações no sistema imunológico¹². No entanto, mais pesquisas são necessárias para melhorar a compreensão desses aspectos e desenvolver novas abordagens terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas^{11,12,13}.

Em resumo, o pêmfigo foliáceo é uma doença bolhosa autoimune rara que afeta principalmente adultos de meia-idade e idosos. Fazer o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para controlar a doença e prevenir complicações. Os pacientes devem ser acompanhados por uma equipe médica multidisciplinar, incluindo dermatologistas, reumatologistas e possivelmente imunologistas, para um manejo abrangente e personalizado. A educação do paciente sobre a doença, o autocuidado e o suporte psicológico também desempenham um papel importante no enfrentamento dessa condição debilitante^{11,12}.

3.2 Epidemiologia

Conforme mencionado anteriormente, o pêmfigo foliáceo é menos comum no mundo do que o pêmfigo vulgar, com exceção no Brasil, onde o pêmfigo foliáceo apresenta uma forma endêmica denominada de Fogo Selvagem. O Pêmfigo é uma doença rara (variando de 0,1 a 0,5 casos por 100.000 habitantes por ano)¹¹.

No território brasileiro está presente em regiões 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, atingindo sua maior incidência no Distrito Federal e nos estados de Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Tocantins, Minas Gerais, Paraná e São Paulo, de onde retiramos nosso estudo de caso. Inicialmente a doença era conhecida como pêmfigo foliáceo sul-americano e pêmfigo foliáceo brasileiro. A partir do final da década de 1980 passou a ser denominada pêmfigo foliáceo endêmico, designação que reflete, com mais precisão, sua principal característica diferencial, a endemicidade¹³.

A doença afeta predominantemente adultos de meia-idade e idosos, com uma ligeira predominância em mulheres⁴. A faixa etária mais comum para o início dos sintomas é entre os 40 e 60 anos. Contudo, casos em crianças e adolescentes, embora raros, também têm sido relatados, indicando que a doença pode surgir em qualquer idade⁵.

Fatores ambientais, como a exposição a inseticidas, infecções virais e outros agentes desencadeantes, têm sido implicados na etiologia do pênfigo foliáceo. Esses fatores podem atuar como gatilhos em indivíduos geneticamente predispostos, levando ao desenvolvimento da doença⁶. Além disso, a urbanização e a mudança nos padrões de vida nas áreas endêmicas têm influenciado a dinâmica epidemiológica da doença, com variações na incidência e na apresentação clínica ao longo dos anos⁷.

Dada a sua natureza autoimune e a variabilidade na apresentação clínica, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são essenciais para o manejo eficaz do pênfigo foliáceo. O conhecimento da epidemiologia da doença, especialmente em áreas endêmicas, é fundamental para a implementação de estratégias de saúde pública que visem reduzir a incidência e melhorar os resultados clínicos para os pacientes afetados.

3.3 Fisiopatologia

Etiologicamente quando falamos do Fogo Selvagem é inevitável considerar três fatores, o imunológico, o genético e o ambiental, sabendo-se que, não há associação com gênero ou raça, mas há associação com genes de antígenos leucocitários humanos (HLA). Além de ser mais comum entre as idades de 30 e 60 anos. Em muitos casos, vários membros da família sofrem com a doença, portanto fatores genéticos podem determinar a suscetibilidade a fatores ambientais^{2,3,8,11}.

O gene HLA-DR1 está envolvido no desenvolvimento do pênfigo foliáceo endêmico. O FS é uma doença autoimune de causa desconhecida, provocada por autoanticorpos patogênicos envolvidos no fenômeno da acantólise. Os autoanticorpos são do tipo imunoglobulina G (IgG), predominando o subtipo IgG4^{2,9,10}. Podem ser detectados no soro pela técnica da imunofluorescência indireta (IFI), e seus níveis correlacionam-se diretamente com a extensão e a atividade da doença^{2,9,10}.

Assim, o FS é uma doença autoimune e, ao mesmo tempo, endêmica. O autoantígeno contra o qual os anticorpos antiepiteliais reagem é a desmogleína 1 (Dsg1), molécula, da família das caderinas, que são moléculas de adesão celular

dependentes de cálcio, que são componentes dos desmossomos, glicoproteína transmembrânica com uma parte intracelular (endodomínio) e vários domínios extracelulares (ectodomínio – EC).

Evidências epidemiológicas sugerem que a presença de fatores ambientais, possivelmente como a picada pelo mosquito Simulídeo (*Simulium nigrimanum*), popularmente conhecido como Borrachudo. A exposição crônica a antígenos semelhantes à desmogleína 1 desse inseto pode levar à formação de anticorpos IgG4, subclasse dominante, que podem reagir de forma cruzada com antígenos epidérmicos, levando à acantólise. Estudos indicam que além da exposição ao *Simulium nigrimanum*, a exposição a mercúrio/poeira de minério, consumo de drogas, principalmente as do grupo tiol podem induzir PF e, menos frequentemente, pênfigo vulgar (PV), sendo a penicilamina e o captopril as mais comuns; outras drogas citadas são as penicilinas, cefalosporinas, enalapril, rifampicina e anti-inflamatórios não hormonais, e outros antígeno que possua mimetismo molecular com as suas moléculas de desmogleína, em pacientes geneticamente predispostos, podem desencadear a resposta autoimune causadora do PF. Uma exacerbada reação do organismo, tende a elevar a produção de autoanticorpos, destruindo os desmossomos, rompendo as pontes, o que leva a geração de acantólise, ou seja, desconectando os queratinócitos, gerando a bolha.^{2,9,10,11,12}

3.4 Aspectos Clínicos

A lesão cutânea primária e mais característica do Fogo Selvagem é a bolha superficial que se rompe com facilidade, deixando áreas erodadas, recobertas por escamas finas e crostas. Geralmente tem início pela cabeça, pescoço e regiões seborreicas, evoluindo no sentido crânio-caudal, de forma simétrica¹². A grande maioria dos pacientes têm lesões na face e/ou no couro cabeludo . O FS não acomete mucosa oral, palmas das mãos e planta dos pés. Na grande maioria dos pacientes, a doença inicia-se gradualmente, com lesões cutâneas evoluindo durante semanas ou meses. Um pequeno número de pacientes apresenta início mais agudo, com lesões bolhosas extensas que atingem grandes áreas do tegumento¹². As lesões do Foliáceo poupam as mucosas, logo a apresentação cutânea se faz de duas formas⁹:

- Disseminada: forma invasivo-bolhosa ou bolhosa-esfoliativa, quando as lesões se intensificam nas áreas seborreicas e disseminam-se por tronco e membros. Eventualmente, pode progredir para eritrodermia esfoliativa.

- Frustra: vesicobolhosas superficiais e flácidas que, rompendo-se, desenvolvem áreas eritemato-erosivo-crostosas em áreas seborreicas, quais sejam: couro cabeludo, face (podem distribuir-se em asa de borboleta) e regiões superiores e centrais do tronco.

A quantidade de lesões é variável, desde um pequeno número até uma grande quantidade. O sinal de Nikolsky está presente. Semiologicamente, as lesões do pênfigo foliáceo, quando em atividade, costumam apresentar sinais bem característicos, que são⁹:

- Nikolsky – Sinal constatado quando, ao se tracionar a pele aparentemente sã ao redor da bolha, ela se descola sobre a pele, demonstrando que a pele ao redor aparentemente sã, também está acometida.
- Asboe-Hansen – Sinal em que, ao se aplicar pressão sobre a bolha, observa-se a progressão do líquido no interior da bolha para pele adjacente, demonstrando que a pele ao redor também está acometida. Podendo ocorrer uma piora do quadro com a exposição ao calor e ou sol.

No diagnóstico diferencial, deve-se considerar dermatite seborreica, impetigo, lúpus cutâneo subagudo, lúpus bolhoso, pênfigo por IgA e variante de pênfigo de dermatose pustulosa subcorneana não IgA. Na avaliação de paciente com eritrodermia a esclarecer, recomenda-se realizar estudos imunológicos para afastar o diagnóstico de PF.

3.5 Diagnóstico

Para se confirmar o diagnóstico de qualquer doença bolhosa autoimune, necessita-se dos critérios clínicos, histopatológicos e imunológicos².

- Histopatologia – no PF, observa-se clivagem abaixo do estrato córneo com a presença de queratinócitos acantolíticos dentro ou adjacente à camada granulosa, e são vistos neutrófilos ocasionais. Na derme, observa-se infiltrado inflamatório misto com eosinófilos e neutrófilos - eosinófilos são prevalentes no PF induzido por drogas. A biópsia para histopatologia deve ser realizada na borda de vesico-bolhosa ou de erosão recente, com punch de 4mm ou fuso.
- Imunofluorescência direta (IFD) – a biópsia deve ser coletada de pele perilesional aparentemente normal. Verifica-se depósito de IgG e C3 na superfície dos queratinócitos em toda a extensão da epiderme, embora possa se concentrar nas camadas mais superiores em alguns casos.

- Imunofluorescência indireta (IFI) – cerca de mais de 80% dos pacientes apresentam autoanticorpos IgG detectáveis por IFI, que estão correlacionados com a atividade e extensão da doença. Tanto a IFD quanto a IFI não permitem distinguir PF de PV.
- *Enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) – como fonte de antígeno utiliza-se Dsg-1 recombinante comercialmente disponível, que apresenta alta sensibilidade e especificidade, maior que a IFI. Auxilia na monitorização da atividade da doença e resposta ao tratamento. Outras técnicas incluem *immunoblotting* e imunoprecipitação, de difícil execução, e são restritas aos serviços de pesquisa.

3.6 Tratamento

Trata-se de uma doença pouco frequente, neste caso o médico Dermatologista é o bem mais preparado e equipado para diagnosticar e tratar.

A base para o tratamento é o uso de corticoides. Dado os graves efeitos colaterais de doses altas e prolongadas de corticoides, é recomendado o uso de medicação imunomoduladora, como azatioprina, micofenolato de mofetila ou metotrexato, sendo a primeira droga a mais importante. Nos casos refratários, podem ser indicados: a ciclofosfamida, o Rituximabe ou as imunoglobulinas intravenosas. Os corticóides tópicos podem ser suficientes em casos onde se tem um envolvimento muito limitado da pele. Consenso recentemente publicado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus –Brazilian Society of Dermatology), classifica a gravidade dos casos de Pênfigo Foliáceo por superfície corporal acometida, indicando tratamento específico conforme a extensão das lesões:

- PF leve - < 1% da superfície corporal acometida: corticóide tópico ou prednisona em baixa dosagem (0,25 mg/kg/d);
- PF moderada - onde há o acometimento de 1 a 10% da superfície corporal: prednisona 0,5 mg/kg/d;
- PF grave - acometimento de mais de 10% da superfície corporal: prednisona (Pred) + Azatioprina ou Pred + Micofenolato ou Pred + Metotrexato (MTX).
- Em caso de falha na terapia de PF grave, seria indicado o Rituximabe.

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga ao antígeno CD20, induzindo citólise mediada por anticorpos ou por complemento^{14,15}. No Brasil é

indicado por bula para o tratamento de: Linfoma não Hodgkin, Artrite reumatoide, Leucemia linfóide crônica, Granulomatose com poliangiite (Granulomatosa de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM). Nos EUA a medicação está indicada para as mesmas doenças, excetuando-se a Granulomatose. Apesar de não haver recomendação em bula, tanto na Anvisa, como no FDA, do uso de Rituximabe para o tratamento de PF, os guidelines internacionais e o consenso nacional citado acima indicam Rituximabe como droga a ser utilizada em casos graves¹⁴. Em 2017, um painel internacional, composto por especialistas no assunto, resolveu incluir a droga como terapia de primeira linha para casos moderados a graves de Pênfigo Foliáceo. Wang e colaboradores publicaram metanálise em 2015 sobre a eficácia de Rituximabe no tratamento do Pênfigo¹⁴. A análise incluiu 578 pacientes oriundos de 30 estudos. A remissão completa ocorreu em 66% dos pacientes após um ciclo de Rituximabe. Reações graves ocorreram em 3,3% dos avaliados. O estudo concluiu que a droga Rituximabe é eficaz e bem tolerada no tratamento de pênfigo, e que doses mais altas podem levar a maior duração do período de remissão. Sharma VK e colaboradores, em um artigo recente, publicaram dados de um estudo retrospectivo com 61 pacientes com pênfigo, tratados com Rituximabe, no período de março de 2012 a outubro de 2018¹⁵. Dos 51 pacientes, 61 alcançaram a remissão. A taxa de recidiva da doença naqueles que receberam Rituximabe como primeira linha de tratamento foi a metade daquela encontrada nos pacientes que receberam essa droga por falência ou recidiva de outros tratamentos, contudo, essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa. A Imunoglobulina endovenosa é reservada para pacientes muito graves, refratários, ou que estejam apresentando efeitos adversos importantes, e para formas graves e disseminadas de pênfigo que necessitem de resposta clínica mais rápida. A imunoglobulina infundida parece acelerar o catabolismo patogênico dos autoanticorpos IgG^{5,11}. Recomendam-se doses de 2 a 3g/kg/ciclo (ciclo de quatro a cinco dias consecutivos), a cada 30 dias^{5,11}. Mantêm-se a corticoterapia sistêmica e drogas adjuvantes, e tem sido usado em associação com rituximabe. Como efeito colateral raro, cita-se a meningite asséptica. Antes de iniciar o tratamento com a imunoglobulina, é importante excluir a deficiência de IgA. Para formas pouco extensas, pode-se tentar a dapsona (DDS) 100mg/dia ou até 1,5 mg/kg/dia, pois também tem efeito poupador de corticóide^{5,11}.

Deve-se, contudo, avaliar previamente a atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Considerando-se que o pênfigo é uma doença mediada por

anticorpos, o uso da dapsona é controverso. Ciclofosfamida também pode ser usada, na dose de 500mg endovenoso em bolus ou 2mg/kg/dia. Tem efeito poupador de corticóide, porém deve-se considerar a possibilidade de esterilidade, cistite hemorrágica e neoplasia maligna secundária¹⁶. Uma terapia recente é o uso da imunoadsorção, que é uma técnica de depuração extracorporeal seletiva que permite a remoção de imunoglobulinas, especialmente imunoglobulinas IgG1, IgG2 e IgG4. Com esta técnica, consegue-se obter reduções dos níveis de imunoglobulinas circulantes superiores a 80%¹. É uma outra opção para aqueles pacientes refratários ou muito graves. No entanto, tal técnica só está disponível em centros avançados de tratamento de doenças autoimunes. Realizam-se ciclos mensais de quatro dias consecutivos, sendo que, em cada dia, são perfundidos 2,5 vezes o volume plasmático¹¹.

Dentre as contraindicações citam-se infecção sistêmica grave, doença cardiovascular grave, extensa diátese hemorrágica e uso de inibidores da ECA¹⁷. As evidências indicam que o maior benefício no uso dos adjuvantes está no efeito poupador de corticóide e não na modificação do curso da doença¹⁶. Ademais, diminuem o risco de recidiva sem alterar as taxas de remissão. Nos casos mais graves, deve-se internar o paciente, para que as drogas possam ser realizadas por via intravenosa, com o intuito de uma ação mais eficaz e rápida¹¹. Tendo em vista que os medicamentos podem apresentar alguns efeitos colaterais, é necessário o acompanhamento médico regular para monitoração clínica e laboratorial, realizando reavaliações clínicas (pele e mucosas) a cada duas semanas e, após controle, mensalmente. Detectar possíveis efeitos adversos como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca pela corticoterapia; distúrbios respiratórios, anemia, hepatite (DDS, MTX); infecções respiratórias, hepatite (Corticosteróide [CE], imunossupressores); distúrbios mentais (CE); as miopatias, além de osteoporose, necrose óssea avascular, glaucoma, catarata (CE); e anormalidades hematológicas (imunossupressores), entre outros. Informar ao médico qualquer efeito colateral ou problema é de suma importância. Sendo alguns efeitos colaterais dos corticosteróides e dos imunossupressores são catarata, hipertensão arterial sistólica, diabetes mellitus do tipo 2, retenção de sal e água, glaucoma, osteoporose, úlceras gástricas, anemias, aumento da chance de algumas infecções¹¹. Grande parte destes efeitos regredem quando as bolhas cedem, desta forma é diminuída a dose dos medicamentos. Diante disso o dermatologista, geralmente requer a avaliação de diversos especialistas, tais

como, reumatologista, cardiologista, endocrinologista, oftalmologista e outros, para se auxiliarem na busca de um tratamento mais eficaz, com vista a diminuir os efeitos colaterais². O uso de todos esses medicamentos, tem por finalidade cessar a produção no organismo de anticorpos, fazendo que o ataque à pele que ocasiona o surgimento de bolhas ocorra de uma maneira lenta e gradativa, o que ocasiona a demora no tratamento da doença, levando a anos de duração¹. O sucesso do tratamento é seguir as recomendações do dermatologista. Como o pênfigo foliáceo é uma doença grave, se não tratada de forma adequada, pode levar ao óbito¹⁸. Felizmente, nota-se que na grande maioria das vezes, a doença é controlada, sendo possível a retirada dos medicamentos de forma lenta¹¹. Após a retirada dos medicamentos, não podemos considerar que o paciente está curado, e sim, controlado, pois é possível ocorrer o retorno da mesma a qualquer momento¹¹.

Na figura 1, apresentamos o algoritmo de tratamento do Pênfigo Foliáceo, conforme Consenso publicado recentemente pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Cabe ressaltar que a fase de Manutenção após a fase de consolidação é feita com a redução progressiva de da corticoterapia sistêmica (CE) após controle da doença ou fim da fase de consolidação, diminuindo a dose da corticoterapia ao redor de 25% a cada duas semanas, até atingir a dose 20mg/dia, e, depois, lentamente. Se surgirem mais de três lesões, voltar para a dose anterior. Se houver recidiva da doença, voltar à dose de duas fases anteriores. Se não estabilizar em duas semanas, retornar para a dose inicial. Se o tratamento estiver associado a imunossupressor, substituí-lo, ou usar rituximabe, imunoglobulina ou imunoadsorção. Níveis altos de ELISA anti-Dsg-1 indicam possibilidade de recidivas cutâneas¹⁶.

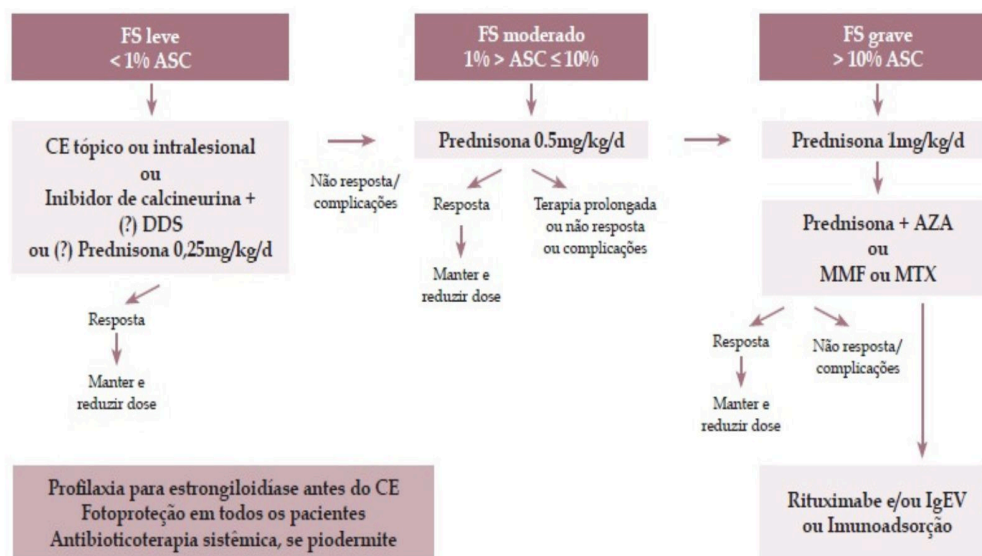


FIGURA 2: Algoritmo de tratamento do pêfigo foliáceo

FS – fogo selvagem; ASC – área de superfície corporal (1% representa a soma das áreas lesadas, correspondendo à área da palma da mão); CE – corticosteroide; DDS – diaminodifenil-sulfona; AZA – azatioprina; MMF – micofenolato de mofetila; MTX – metotrexato; IgEV – imunoglobulina endovenosa.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho de conclusão de curso de medicina é descrever e analisar um caso clínico de pênfigo foliáceo, contribuindo para a compreensão mais aprofundada da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dessa doença autoimune rara em um contexto prático e aplicado.

4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar os aspectos clínicos e epidemiológicos do pênfigo foliáceo: Realizar uma revisão da literatura para descrever as manifestações clínicas típicas, a distribuição epidemiológica e os principais fatores de risco associados à doença.
- Descrever a fisiopatologia do pênfigo foliáceo: Explicar os mecanismos imunológicos envolvidos na doença, destacando a importância dos autoanticorpos contra a desmogleína 1 na patogênese das lesões cutâneas.
- Apresentar o diagnóstico diferencial e métodos diagnósticos: Discutir os critérios diagnósticos utilizados para identificar o pênfigo foliáceo, incluindo achados clínicos, histopatológicos e testes sorológicos específicos, como imunofluorescência e ELISA.
- Relatar um caso clínico de pênfigo foliáceo: Apresentar detalhadamente um caso atendido, incluindo histórico médico, sintomas apresentados, exames realizados, tratamento instituído e evolução do paciente, com ênfase nas dificuldades e peculiaridades do manejo clínico.
- Avaliar as opções terapêuticas disponíveis: Revisar as opções de tratamento atualmente utilizadas no manejo do pênfigo foliáceo, com destaque para os corticosteróides, imunossupressores, e terapias biológicas como o rituximabe, além de discutir os benefícios e riscos associados a cada abordagem.
- Discutir o impacto da doença na qualidade de vida do paciente: Explorar os efeitos físicos e psicológicos do pênfigo foliáceo no paciente, incluindo a carga da doença e a importância de um manejo multidisciplinar para melhorar a qualidade de vida e os resultados terapêuticos.

5. MÉTODOS E METODOLOGIA

5.1 MÉTODOS

Para realizar este trabalho de conclusão de curso, que é um relato de caso de um paciente do interior de São Paulo, que descobriu ser portador de pênfigo foliáceo, foram adotados os seguintes métodos:

1) Revisão da Literatura:

- Realizou-se uma revisão sistemática da literatura utilizando bases de dados científicas, como PubMed, Scielo e Google Estudante, para identificar artigos relevantes publicados nos últimos sete anos (2005-2024). Os termos de busca incluíram "pênfigo foliáceo", "autoanticorpos", "desmogleína 1", "tratamento" e "diagnóstico".
- Critérios de inclusão: estudos clínicos, revisões, diretrizes e relatos de caso publicados em inglês ou português.
- Critérios de exclusão: artigos duplicados, estudos em línguas não mencionadas e publicações não indexadas em bases de dados reconhecidas^{1,6,11,17}

2) Coleta de Dados Clínicos:

- Selecionou-se um paciente diagnosticado com pênfigo foliáceo no Hospital e Maternidade de São João, na cidade de Registro, em São Paulo e que hoje faz tratamento no Hospital das Clínicas em São Paulo.
- Foram coletados dados demográficos, histórico médico, exame físico detalhado e resultados de exames laboratoriais e histopatológicos do paciente.
- O consentimento informado foi obtido do paciente para a inclusão de seus dados no estudo.

3) Análise Histopatológica e Sorológica:

- Amostras de biópsia da lesão cutânea foram analisadas através de técnicas histopatológicas padrão, incluindo coloração por hematoxilina-eosina e imunofluorescência direta para detectar depósitos de IgG e C3 na pele^{2,3,17,18}.

- Exames sorológicos, como ELISA, foram utilizados para quantificar os níveis de autoanticorpos contra a desmogleína 1 no soro do paciente.

4) Tratamento e Seguimento:

- Documentação detalhada do plano de tratamento instituído, incluindo medicações prescritas, dosagens, duração e qualquer ajuste necessário.
- Acompanhamento clínico regular para monitorar a evolução do paciente, identificar efeitos adversos e ajustar o tratamento conforme necessário.
- Avaliação periódica do impacto da doença e do tratamento na qualidade de vida do paciente.

5.2 METODOLOGIA

A metodologia adotada neste trabalho segue um desenho descritivo e analítico, centrado no relato de caso. O processo foi dividido em várias etapas, conforme descrito a seguir:

1) Identificação e Seleção do Caso:

- Identificação de um paciente com diagnóstico confirmado de pênfigo foliáceo que representa as características típicas e as particularidades da doença.
- Obtenção de autorização ética e consentimento do paciente para a utilização dos dados clínicos no estudo.

2) Coleta de Dados:

- Utilização de um formulário padrão para a coleta de dados clínicos, incluindo anamnese detalhada, exame físico, resultados laboratoriais e de imagem.
- Registros de tratamentos prévios e atuais, respostas terapêuticas e eventos adversos associados.

3) Análise de Dados:

- Uma análise qualitativa e quantitativa dos dados que foram coletados, correlacionando com os achados clínicos e as informações da literatura revisada.

- Feita comparação dos dados do caso apresentado com padrões descritos em outros estudos e diretrizes clínicas.

4) Discussão:

- Discussão dos achados do caso clínico no contexto da literatura atual, identificando similaridades e diferenças.
- Reflexão sobre as implicações clínicas, desafios terapêuticos e potenciais áreas para futuras pesquisas.

5) Conclusão e Recomendações:

- Síntese das principais conclusões do estudo, destacando a importância do diagnóstico precoce e manejo adequado do pênfigo foliáceo.
- Propostas de recomendações baseadas na experiência do caso e na revisão da literatura para melhorar a prática clínica e o manejo dos pacientes com esta condição.

6. RELATO DE CASO

LGSP, masculino, 39 anos, brasileiro, morador da cidade de Registro em São Paulo, técnico em telefonia, trabalhou de 2019 a 2020 com reparo e instalação externa de telefonia em região rural. Em 2021, passou a trabalhar em escritório, atendendo aos chamados internos. Hoje encontra-se afastado do trabalho por conta da doença.

Paciente relatou que tomou todas as vacinas da infância e que segundo sua mãe, teve catapora e caxumba por volta dos 10 anos de idade. Nega diabetes, mas refere que a família tem histórico, com pai falecido em 2023 por descompensação do quadro de diabetes e hipertensão e mãe hipertensa e diabética. Refere que aos 22 anos foi diagnosticada com hipertensão e iniciou o tratamento com Captopril 25mg 1x ao dia, prescrito pelo cardiologista, tendo feito tratamento regular por 3 anos e após esse período começou a usar a medicação apenas quando verificava que a pressão estava alta. Diz que não ia às consultas regulares com o cardiologista, porque era particular e ele nem sempre tinha dinheiro. Há cerca de um ano, após o aparecimento da doença é que começou a fazer o tratamento de forma regular, tendo a terapêutica alterada para Losartana 50 mg 2x ao dia (manhã e noite), com bom controle pressórico. Em 2009, pesando cerca de 170 Kg, com diagnóstico de síndrome metabólica, foi submetido a cirurgia bariátrica. Refere que após a cirurgia só fez 02 consultas das 10 que haviam sido propostas para ele e que inclusive precisa de fazer um reparo cirúrgico, que não foi realizado porque ele não compareceu à consulta, mas disse que na época tomou os polivitamínicos prescritos, que não lembra o nome.

Segundo relatos do paciente, até início de 2022, não apresentava nenhuma lesão na pele, conforme foto 1 do anexo I, e que no final de junho de 2022, começaram a surgir pequenas lesões bolhosas na região inferior do lado direito do seu abdômen, demonstrada na foto 2 do anexo I. Inicialmente, o paciente não percebeu a gravidade da situação, atribuindo as lesões a uma possível reação ao excesso de fritura que vinha comendo, entretanto, as bolhas aumentaram e se espalharam gradualmente, afetando toda a parte direita do abdômen no início de agosto de 2022, conforme foto 3 do anexo I.

A esposa do paciente começou então a pesquisar na internet o que poderiam ser as lesões e começou a suspeitar que pudesse ser herpes zoster. Diante de tal suspeita e sem ter dinheiro para ir ao médico, foi na farmácia do seu bairro, onde o farmacêutico também suspeitou de herpes zoster e prescreveu Aciclovir 400mg 1x ao dia por 15 dias, associado a pomada de aciclovir para passar 3x ao dia nas lesões, tendo feito todo tratamento sugerido sem melhora quadro e com piora significativa das lesões. O paciente referiu que começou a

estourar as bolhas durante o banho e notou que as lesões se espalharam para toda parte anterior do abdômen e tórax, com agravamentos do quadro. Sua esposa notou que novas bolhas começaram a surgir na parte posterior do corpo (foto 4, anexo I). Até o momento só haviam lesões no tronco.

Em 10/08/2022, buscou atendimento na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Dr. Nelson Hirata. O médico plantonista, que o atendeu, suspeitou de herpes zoster ou impetigo bolhoso e iniciou tratamento com Cefalexina 500mg 01 comprimido 2x ao dia por 15 dias. No entanto, as lesões continuaram a se multiplicar. Em 14 de setembro de 2022, o paciente retornou à UPA e foi atendido pelo mesmo médico, que prescreveu a Cefalexina. Por conta do aumento do número das lesões (fotos 5, 6 e 7 do anexo I), o médico decidiu encaminhá-lo para o infectologista e não iniciou o antibiótico venoso. O paciente foi então transferido para o Hospital São João, hospital filantrópico da rede do SUS, na mesma noite, sendo acompanhado pelo dermatologista, onde ficou internado de 14 de setembro até 08 de outubro de 2022 (foto 8, anexo I). Durante a internação foi prescrito Dexametasona 4mg/mL endovenosa 1x ao dia por 03 dias associada à pomada de Dipropionato de Betametasona + Sulfato de Gentamicina 0,5mg/g +1 mg/g (Diprogenta®) com discreta melhora do quadro. Durante a internação, foram realizados diversos procedimentos, incluindo uma biópsia, que encontra-se no anexo II, devido a suspeita de pêmfigo foliáceo. Em 08 de outubro de 2022, recebeu alta com tratamento à base de prednisona 20mg (corticoide) 05 comprimidos 1x ao dia e a de Dipropionato de Betametasona + Sulfato de Gentamicina 0,5mg/g +1 mg/g (Diprogenta®). Após alta foi acompanhado regularmente no ambulatório de dermatologia do Hospital São João. Com a terapêutica supracitada, houve estabilização do quadro clínico e então o médico que o assistia iniciou o desmame do corticoide. Em 22 de outubro saiu o resultado da biópsia que sugeria ser pêmfigo foliáceo (Anexo II), mas sugeria confirmação por imunofluorescência. Em 15 de novembro de 2022, chegou a dose de 40mg/dia do corticoide, havendo recidiva do quadro com a referida dose (foto 8, anexo I). Diante disso o médico retornou com a dose de 100mg/dia de Prednisona 20mg e o encaminhou para o Hospital das Clínicas em São Paulo (HC São Paulo), que aceitou o caso em 07 de dezembro de 2022. Em 14 de dezembro de 2022, realizou a primeira consulta com os residentes do HC São Paulo, iniciando a seguinte terapêutica: Losartana 50mg 01 comprimido 2x ao dia, Hidroclorotiazida 25mg pela manhã, Prednisona 20mg 05 comprimidos/dia, Hidroxizina 25mg de 8/8 horas, Vitaminas do Complexo B 01 comprimido no almoço e Omeprazol 40 mg pela manhã em jejum, com melhora das lesões da pele e estabilização do quadro. A partir de então foi acompanhado mensalmente pela equipe do ambulatório de dermatologia.

Em 26 de abril de 2023, com o falecimento do pai, devido ao forte estresse, sua imunidade caiu e as bolhas reapareceram. Em 08 de maio do mesmo ano, retornou à consulta no HC, sendo internado por descompensação do quadro, apresentando lesões por todo corpo, cabeça e face, ficando hospitalizado por 30 dias (foto 9, anexo I). Nesse período e com o resultado da biópsia sugerindo se tratar de um caso de pênfigo foliáceo, a equipe do HC, solicitou confirmação por imunofluorescência. No mesmo período e com base na biópsia, a equipe iniciou o processo de solicitação à Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES-SP) do imunobiológico Rituximabe. Em 26 de maio de 2023, iniciou a primeira dose do primeiro ciclo com o medicamento, sendo cada ciclo composto por 02 infusões do fármaco com intervalo de 15 dias entre eles. A segunda dose foi infundida em 09 de junho de 2023. Tendo as infusões ocorrido sem nenhuma intercorrência e com melhora significativa do quadro geral (foto 10, anexo I) e o segundo ciclo agendado para o dia 01 de dezembro do referido ano, aproximadamente seis meses após a 1ª infusão, conforme protocolo de uso do medicamento. Em julho de 2023, saiu o resultado da imunofluorescência, que confirmou o diagnóstico de pênfigo foliáceo, que não foi entregue ao paciente. Segundo ele, os médicos apenas informaram que o diagnóstico havia sido confirmado.

Em 01 de dezembro de 2023, conforme agendamento prévio, iniciou-se a primeira infusão do 2º ciclo, sem intercorrências. A segunda dose do 2º ciclo foi agendada para o dia 21 de dezembro de 2023. Quando estava concluindo a infusão, começou com quadro de irritação na garganta, broncoespasmo, urticária, hipotensão, dispneia, configurando quadro de anafilaxia, sendo a infusão interrompida, e instituído manejo de reversão do quadro com Prednisolona e difenidramina, sem necessidade de uso de adrenalina, sendo estabilizado com o referido protocolo. Permaneceu internado, em observação por mais dois dias e recebeu alta em 22 de dezembro de 2023 com a seguinte terapêutica: Prednisona 40 mg 1x ao dia, Micofenolato de Mofetila 1,5 g de 12/12 horas até a consulta seguinte, marcada para o dia 10 de janeiro de 2024, Clindamicina 900 mg de 8 horas por 14 dias, Omeprazol 20 mg 1x ao dia, Vitamina D 7.000 UI 1 gota/dia até o retorno, Carbonato de Cálcio 1 comprimido de 12/12 horas até o retorno. Os médicos informaram então, que de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Sistema Único de Saúde (SUS) os tratamentos com imunobiológicos ou outros fármacos são suspensos em caso de reações adversas, mas enfatizaram a importância da continuidade do tratamento e que iriam tentar junto ao MS e SES-SP, retornar o tratamento com Rituximabe, uma vez que, houve melhora significativa do quadro no 1º ciclo da droga, sem que o mesmo apresentasse reação. O caso foi passado para o imunologista do HC, que iniciou estudos para verificar a possibilidade de reiniciar o

tratamento com o fármaco, conforme relatório médico acostado no Anexo III. Em 15 de junho de 2024, segundo relato do paciente, recebeu uma ligação do HC, informando que o tratamento havia sido liberado e que ele deveria se internar no dia 19 de junho do presente ano, 04 dias antes da infusão do Rituximabe, para fazer pulsoterapia com Metilprednisolona, como medida preventiva do quadro de anafilaxia. Em 23 de junho, reiniciou então o ciclo do medicamento com monitorização (foto 11, anexo I) e dessa vez sem nenhuma intercorrência, sendo deixado como condicionante para as demais infusões a presença obrigatória do imunologista ao longo de toda infusão.

Atualmente, o paciente está estabilizado, embora apresente descamação facial e algumas bolhas ocasionalmente, em quantidade mínima (foto 12, anexo I). Continua com as infusões com Rituximabe, estando a próxima infusão agendada para o dia 21 de dezembro e segundo nos relatou não há previsão de alta. Além da infusão com Rituximabe, o paciente está em uso de Prednisona 60mg/dia, Azatioprina 50mg 12/12 horas, Loratadina 10mg 1x ao dia, Hidroxizina 25mg 1x ao dia, Omeprazol 40mg, 1x ao dia pela manhã em jejum, Vitamina D 1.000UI 07 gotas/semana, Carbonato de Cálcio 500mg de 12/12 horas e Losartana 50mg de 12/12 horas.

7. DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado destaca as complexidades inerentes ao diagnóstico e manejo terapêutico do pênfigo foliáceo (PF), uma doença autoimune rara que se manifesta com a formação de bolhas superficiais na pele devido à produção de autoanticorpos contra a desmogleína 1, uma caderina que exerce papel crucial na adesão intercelular dos queratinócitos¹². A ruptura desses desmossomos leva à acantólise, resultando nas lesões características do PF^{7 e 19}. A evolução clínica do paciente reflete um quadro comum de atraso no diagnóstico, principalmente em áreas não endêmicas, onde o conhecimento sobre a doença pode ser mais limitado¹⁹.

A provável deflagração do quadro clínico neste paciente de 39 anos pode ser atribuída a uma combinação de fatores ambientais e imunológicos. Estudos sugerem que a exposição a substâncias ambientais, incluindo pesticidas e outras substâncias químicas utilizadas em áreas rurais, pode atuar como desencadeadora em indivíduos geneticamente predispostos ao PF²⁰. O paciente, que havia trabalhado em reparo e instalação de cabeamento de internet em áreas rurais, possivelmente esteve exposto a agentes como mercúrio, poeira de minérios, pesticidas, além de fazer uso crônico e indiscriminado de Captopril, que é um Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), que são descritos na literatura como potenciais gatilhos ambientais do PF²¹. Além disso, a exposição ao mosquito *Simulium nigrimanum*, conhecido como borrachudo, comum em áreas rurais brasileiras, é um fator epidemiologicamente associado à forma endêmica do PF, também conhecida como Fogo Selvagem²⁰. A exposição prolongada a esses agentes pode ter desencadeado uma resposta imune aberrante, levando à formação de autoanticorpos contra a desmogleína 1, que culminou na expressão clínica da doença.

Outro aspecto a ser considerado como fator deflagrador é a predisposição genética. A associação do PF com alguns específicos do complexo HLA, como HLA-DRB1, foi descrita na literatura^{7, 8, 12 e 22}. Embora o perfil genético do paciente não tenha sido comprovado no presente caso, a história familiar de doenças autoimunes, como o diabetes mellitus e hipertensão no pai e a hipertensão na mãe, pode sugerir uma predisposição genética que, somada aos fatores ambientais mencionados, facilita o surgimento do PF^{20 e 21}.

Clinicamente, a doença evoluiu de forma insidiosa, com a disseminação das lesões detectadas após o tratamento inicial inadequado com antivirais, indicando um diagnóstico inicial infectado de herpes zoster. Essa abordagem inicial equivocada é frequente em contextos onde o PF não é considerado nas hipóteses diagnósticas iniciais, especialmente em

áreas não endêmicas¹². A apresentação clínica, com bolhas flácidas em troncos e membros, que evoluíram para lesões crostosas, bem como uma resposta específica aos tratamentos empíricos com antibióticos e antivirais, são características frequentemente observadas em relatos de casos de PF que passam por diagnóstico diferencial²³.

O diagnóstico definitivo foi estabelecido por meio de biópsia da lesão, que azatioprina revelou acantólise suprabasal e presença de depósitos de IgG e C3 na particularidade intercelular dos queratinócitos, confirmada pela imunofluorescência direta^{2,3,4,7,9,10,17 e 18}. A confirmação por imunofluorescência é fundamental no diagnóstico da FP, uma vez que permite identificar os depósitos de autoanticorpos, diferenciando-o de outras doenças bolhosas autoimunes, como o pênfigo vulgar². A confirmação diagnóstica tardia, comum no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), atrasou o início de uma terapia imunossupressora eficaz, o que pode ter sido aplicado para a piora clínica inicial do paciente²⁴.

Em termos terapêuticos, o manejo do paciente incluía inicialmente doses elevadas de corticosteróides orais, que representam o pilar do tratamento de controle inicial de doenças autoimunes bolhosas^{5,8,9 e 11}. A prednisona, em doses de 1 mg/kg/dia, foi necessária para controlar a fase aguda, mas a tentativa de desmame foi seguida de recidiva, revelando uma doença de difícil controle, que provocou a introdução de imunossupressores adjuvantes, como a azatioprina⁹. A persistência das lesões e da recidiva durante o ajuste das doses de corticosteróides são indicativos de um perfil de doença resistente, o que é consistente com a literatura, onde cerca de 30-40% dos casos de FP apresentam resposta insatisfatória ao tratamento padrão^{2,5 e 8}.

A utilização do rituximabe marcou um ponto de virada no controle da doença, sendo uma estratégia terapêutica que visa a depleção de células B CD20+, responsáveis pela produção dos autoanticorpos patogênicos^{10,14 e 15}. Estudos como os de Wang et al. (2015) demonstraram que o rituximabe pode induzir remissão em até 66% dos pacientes com PF, especialmente em casos refratários ao tratamento convencional com corticosteróides e imunossupressores¹⁴. No entanto, a ocorrência de uma reação anafilática durante a segunda infusão do medicamento ressalta a necessidade de monitoramento rigoroso e a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo desses pacientes^{11 e 12}. A decisão de reintroduzir o rituximabe, após pré-medicação com metilprednisolona, reflete uma prática sustentada por estudos que indicam que a dessensibilização pode ser uma estratégia segura em pacientes que tiveram reações adversas graves, mas que o uso da medicação levou ao controle da doença²⁴.

A recidiva do quadro clínico, desencadeada pelo estresse emocional associado ao falecimento do pai do paciente, é um aspecto que merece destaque. O papel do estresse como

fator agravante de doenças autoimunes é bem documentado, sendo que o aumento dos níveis de cortisol e catecolaminas pode exacerbar respostas inflamatórias e autoimunes²⁶. A literatura evidencia que pacientes com doenças como PF frequentemente experimentam piora dos sintomas durante períodos de intenso estresse emocional, o que reflete a inter-relação entre o sistema imunológico e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal²⁶. Portanto, a inclusão de suporte psicológico no plano de tratamento é essencial para melhorar a eficácia do tratamento e a qualidade de vida do paciente.

A questão do acesso a terapias avançadas, como o rituximabe, ilustra as dificuldades enfrentadas por pacientes com doenças raras no Brasil. A burocracia envolveu a liberação de imunobiológicos no SUS e o tempo necessário para a aprovação pode resultar em atrasos significativos no início de terapias ambientais salvadoras²⁴. A implementação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas específicas para doenças autoimunes bolhosas, adaptadas à realidade brasileira, é crucial para melhorar o acesso e a eficácia do tratamento.

Por fim, o manejo a longo prazo do PF requer monitoramento contínuo para ajuste das terapias imunossupressoras e prevenção de efeitos adversos associados ao uso prolongado de corticosteróides, como osteoporose, diabetes e hipertensão. A necessidade de consultas regulares com dermatologistas, reumatologistas e, ambientalmente, endocrinologistas é evidente, visto que a toxicidade dos tratamentos pode comprometer a saúde geral do paciente^{11 e 12}. O caso em questão evidencia a importância de uma abordagem integrada e individualizada, que leva em consideração não apenas a patologia em si, mas também os aspectos emocionais e sociais que podem influenciar a progressão da doença.

8. CONCLUSÃO

Pelo que foi descrito no presente trabalho, podemos concluir que os objetivos propostos neste foram integralmente realizados. A descrição e análise apresentada do caso clínico de pênfigo foliáceo permitiram uma compreensão aprofundada dos aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos desta doença autoimune rara, evidenciando a complexidade de seu manejo. O estudo do caso em questão destacou a importância de uma abordagem diagnóstica precisa e do manejo terapêutico contínuo e personalizado, considerando a variabilidade na resposta ao tratamento e as possíveis reações adversárias. Hipotetizamos que fatores ambientais, como a exposição a pesticidas e ao mosquito *Simulium nigrimanum*, além do uso irregular e sem acompanhamento médico de medicamento anti hipertensivo, em associação com uma predisposição genética, podem ter atuado como desencadeadores da doença no paciente.

Além disso, foi reiterada a necessidade de um suporte psicológico e de uma equipe multidisciplinar para melhorar o manejo e a qualidade de vida dos pacientes com pênfigo foliáceo, dado o impacto psicológico e físico significativo dessa condição. A experiência clínica com o uso de imunobiológicos, como o rituximabe, reforça a eficácia deste tratamento em casos refratários, ainda que sua administração exija cautela e monitoramento rigoroso, como demonstrado pelas ocorrências de reação anafilática.

Este estudo propõe a continuidade da investigação dos fatores etiológicos e dos marcadores de resistência ao tratamento no pênfigo foliáceo, com o objetivo de aprimorar estratégias terapêuticas e possibilitar abordagens mais preventivas em situações de risco. A implementação de protocolos específicos de tratamento e monitoramento no Sistema Único de Saúde, adaptados à realidade dos pacientes brasileiros, poderá contribuir para a melhoria dos estudos clínicos dessa população.

Essas descobertas reforçam a importância da medicina baseada em evidências na orientação do tratamento de doenças raras e da busca por soluções inovadoras, como o desenvolvimento de novas terapias biológicas, para o manejo eficaz do pênfigo foliáceo e doenças autoimunes semelhantes

9. ANEXOS

ANEXO I - FOTOS DA EVOLUÇÃO DO QUADRO DO PACIENTE



Foto 1 - Antes do surgimento das lesões



Foto 2 - Início da lesões em abdome e tórax



Foto 3 - Evolução das lesões bolhosas no abdome e tórax



Foto 4 - Acometimento da face pelas lesões



Foto 5 - Internação no Hospital São João na cidade de Registro - SP



Foto 6 - Agravamento das lesões



Foto 7 - Agravamento das lesões



Foto 8 -Após infusão de Rituximabe



Foto 9 - Após infusão de Rituximabe



Foto 10 - Em monitoramento após infusão de Rituximabe

ANEXO II - RESULTADO DA BIÓPSIA DA LESÃO

CONSORCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE DO VALE DO RIBEIRA E LITORAL SUL
HOSPITAL REGIONAL DR. LEOPOLDO BEVILACQUA
Rua dos Expedicionários, 140 – CEP 11930-000 – Paríquera-Açu/SP - Tel: (13) 3856-9600



Página: 1/1

Paciente.....: **LUIS GUSTAVO DE SOUSA PEREIRA**

Atendimento....: **1851707** Pedido.....: **515295**

Médico Dr(a)....: **ALCEU HIDEHARU TABUTI** Idade.....: 38a 0m 14d

Convênio.....: **SUS - AMBULATORIO** Data Nasc.....: 23/09/1984

Local.....: **LABORAT. ANATOMO PATOLOGICO** Matrícula.....: 147668

PROTOCOLO: AP22-2937 - HOSPITAL SÃO JOÃO - REGISTRO Entrada.....: 22/09/2022

Exame Anatomopatológico - AP22-2937

ESPÉCIME/TOPOGRAFIA:

LESÃO BOLHOSA DE PELE.

"Pele com bolhas íntegras e rotas, extensamente no tronco".

"Suspeitas clínicas de Penfigo Foliáceo, Penfigo Vulgar, Necrólise Epidermotóxica, Farmacodermia".

EXAME MACROSCÓPICO:

Um fragmento tissular alongado medindo 1,1cm no maior eixo. É composto por tecido opaco, róseo acinzentado, finamente granuloso e elástico. 1/3

EXAME MICROSCÓPICO:

Os achados histopatológicos corroboram os diagnósticos abaixo.

INTERPRETAÇÃO:

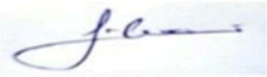
PELE COM BOLHA SUPRABASILAR E INTRAEPIDÉRMICA.

-- NA LUZ, PRESENÇA DE MATERIAL FIBRINOSO COM LINFÓCITOS, NEUTRÓFILOS E CÉLULAS EPITELIAIS COM DEGENERAÇÃO E NECROSE.

CID10: R 23.8 L 10.9

NOTA: *Necessária estreita correlação com dados clínicos na confecção de diagnóstico de Penfigo Foliáceo.*

Paríquera-Açu, 03 de Outubro de 2022


Liberado por: DR. ANTONIO DE PADUA GOMES DA SILVA
CRM - SP: 17823
Médico Patologista

O presente laudo é uma análise interpretativa, sendo consequência da correlação de dados clínicos, laboratoriais e morfológicos. Os diagnósticos dependem das informações contidas nas requisições dos exames, do emprego de técnicas especiais e da evolução dos conhecimentos científicos.

ANEXO III - RELATÓRIO MÉDICO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE SÃO PAULO



Instituto Central do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo



Nome Paciente: LUIS GUSTAVO DE SOUSA PEREIRA		Nome da Mãe: MARIA JOSE DE SOUSA PEREIRA	
Nascimento: 23/09/1984	Sexo: Masculino RGHC: 14306392H	Idade: 39	
Data/Hora Atendimento: 18/12/2023 12:40	Plano: PLANO UNICO	Nº Atendimento: 5527681	
Convênio: SUS INTERNACAO	Unid. Iteração:	Leito:	
Prestador: SHIRLEY STEFANIA ILVAY	Serviço: DERMATOLOGIA	Especialidade:	

CID	DESCRIÇÃO CID 10
8	DIAGNÓSTICO
	OBSERVAÇÕES
CID	DESCRIÇÃO CID 10

EXAMES COMPLEMENTARES RELEVANTES

Exames complementares:

**Anatomopatológico:

14/12/2023 # IFD - Material inadequado para exame.

AP: 6/12/2022 ABDOME

Fragmento de pele exibindo epiderme com hiperparaqueratose confluyente, acúmulo de neutrófilos e serosidade na camada córnea, hipogranulose, acantose regular e espongióse. Na derme, há infiltrado linfo-histio-plasmocitário perivascular e perifollicular moderado. Não observo acantólise nesta amostra. DG: Dermatite psoriasiforme e espongiótica associada a infiltrado linfo-histio-plasmocitário perivascular e perifollicular.

TREPONEMA.....NEGATIVO

AP 26/01/2023: DORSO INF. D: Dermatose bolhosa acantolítica subcórnea.

IFD 26/01/2023:

FRAÇÃO C3 DO COMPLEMENTO -> Presença de fluorescência intercelular, intensa, intraepidérmica.

ANTI-IgG -> Presença de fluorescência intercelular, intensa, intraepidérmica

ANTI-IgA ANTI-IgM Ausência de fluorescência específica.

IFI 17/01/2023 Positivo, Padrão: Intercelular Substrato: Pele normal humana (Prepúcio) 1/1280, Anti IgG

Em avaliação conjunta com Dra. Denise Miyamoto, notamos vesículas e bolhas de conteúdo amarelado e algumas placas erodidas circundadas por halo eritematoso e recobertas por crostas pio-hemáticas, além de aumento de calor local, localizadas na coxa D, braço D, braço E e região escapular E. Diante da suspeita de infecção de pele, optamos por coletar material das vesículas e enviar para cultura. Além disso, introduzimos clindamicina 900 mg VO, de 8/8h, por 7 dias. Manteremos vigilância infecciosa.

Laboratório:

- 01/12/2023: Hb 13,9 / Ht 41,1 / Leuco 11,56 / Neut 72,7% / Eosi 1,6% / Baso 0,2% / Linf 18,3% / Mono 7,2% / Plaq 313 mil / Cr 0,88 / Ur 23,0 / PCR 2,10 / Na 140 / K 4,0 / AST 13 / ALT 13 / BT 0,62 / BD 0,3 / BI 0,3 / FA 74 / GGT 25 / IgG 990

- 18/12/2023: Hb 14,2 / Ht 43,8 / Leuco 12,44 / Neut 70,8% / Eosi 4,2% / Baso 0,3% / Linf 18,4% / Mono 6,3% / Plaq 344 mil / Cr 0,85 / Ur 26,0 / PCR 6,70 / Na 135 / K 4,1 / AST 16 / ALT 22 / TR.COVID Não Reagente / PCR.COVID Não detectado

- 19/12/2023: Hb 13,3 / Ht 39,7 / Leuco 9,56 / Neut 62,0% / Eosi 8,1% / Baso 0,3% / Linf 22,6% / Mono 7,0% / Plaq 314 mil / Cr 0,87 / Ur 22,0 / PCR 9,40 / Na 135 / K 4,1 / AST 16 / ALT 17 / BT 0,86 / BD 0,4 / BI 0,5 / FA 87 / GGT 29

Resultados fora do valor de referência HC:

18/12/2023: Leuco 12,44 / PCR 6,70 / Na 135 /

01/12/2023: Leuco 11,56 /

19/12/2023: PCR 9,40 / Na 135 /

PROCEDIMENTOS REALIZADOS

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - CEP: 05403-000 - São Paulo - SP, Telefone: (11) 2661-6000
www.phcnet.usp.br

Preenchido em: 22/12/2023 09:09:00
Impressão de Prontuário - Página 641 de 1151

1117 -FORMULÁRIO MV - RESUMO DE ALTA_1



Instituto Central do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo



Nome Paciente: LUIS GUSTAVO DE SOUSA PEREIRA		Nome da Mãe: MARIA JOSE DE SOUSA PEREIRA	
Nascimento: 23/09/1984	Sexo: Masculino	RGHC: 14306392H	Idade: 39
Data/Hora Atendimento: 18/12/2023 12:40	Plano: PLANO UNICO	Nº Atendimento: 5527681	
Convênio: SUS INTERNACAO	Unid. Internação:	Leito:	
Prestador: SHIRLEY STEFANIA ILVAY	Serviço: DERMATOLOGIA	Especialidade:	

Infusão de Rituximabe (21/12/2023, Suspenso por Anafilaxia (hipotensão, broncoespasmo, urticária) Não preciso de Adrenalina, seguimos o protocolo de Prednisolona e difenidramina., com melhora.

PLANO TERAPÊUTICO APÓS A ALTA

CONDUTA discutida com Dra Claudia
Suspendo Rituximabe durante a infusão por causa de quadro de Anafilaxia?
Mantenho Prednisolona 40 mg 1x ao dia
Mantenho Micofenolato 1,5 g de 12/12h até a próxima consulta
Mantenho clindamicina 900 mg cada 8 horas até completar os 14 dias
Mantenho omeprazol 20 mg 1x ao dia
Mantenho Vit D 1 gota por dia até o retorno
Mantenho carbonato de Cálcio 1 comprimido cada 12 horas até o retorno
Marco retorno para o dia 10/01/2024 no 3301

Shirley R1

PROTOCOLO TEV

Houve evento de tromboembolismo venoso associado à internação recente ou à internação atual? *

Não

Tratamento utilizado: Nenhum

Houve evento de sangramento associado ao uso de anticoagulante nesta internação? * NÃO

TIPO DE ALTA*

- ☒ Alta com retorno ambulatorial – HC (Ambulatório: _____ Data: 10/01/2023 _____)
- ☐ Alta sem retorno ambulatorial – HC
- ☐ Alta – transferência para outro Instituto – HC
- ☐ Alta – transferência para outro Serviço
- ☐ Óbito Data/Hora exata do óbito: _____
- ☐ Bem definido
- ☐ Mal definido – SVO
- ☐ Mal definido – IML

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - CEP: 05403-000 - São Paulo - SP, Telefone: (11) 2661-6000
www.phcnet.usp.br

Preenchido em: 22/12/2023 09:09:00
Impressão de Prontuário - Página 642 de 1151

1117 -FORMULÁRIO MV - RESUMO DE ALTA_1

ANEXO IV - TERMO DE ACEITE PARA ORIENTAÇÃO DO TCC



TERMO DE ACEITE PARA ORIENTAÇÃO DE TCC

Eu, Bruno Eduardo Morais Nunes, na condição de Orientador, **declaro aceitar** os discentes **Alexandre Nascimento Guirra** - Matrícula. 4509645, **Bianca Marinelli dos Santos** - Mat. 4509180 e **Luciano Miyashita** - Mat. 4508362, regularmente matriculados 11ª Período de Medica, para orientá-los, durante o 2º semestre de 2024, na elaboração do seu Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), conforme estabelece o Projeto Pedagógico do Curso (PPC).

Título: **O uso do Rituximabe no tratamento do Pênfigo Foliáceo O Relato de Caso.**

Rio de Janeiro, 28 de Outubro de 2024.

Alexandre Nascimento Guirra - Mat. 4509645

Bianca Marinelli dos Santos - Mat. 4509180

Luciano Miyashita - Mat. 4508362

Bruno Eduardo Morais Nunes - Professor Orientador

Paulo Cavalcante Apratto Junior - Professor da Disciplina

ANEXO V - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre Pênfigo de Foliáceo e foi selecionado por apresentar caso clínico com início atípico e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição Unigranrio – Afya. Os objetivos deste estudo são permitir um melhor conhecimento do diagnóstico e do tratamento, assim como as complicações do pênfigo para os médicos generalistas. Sua participação nesta pesquisa consistirá em aceitar ter sua anamnese, exame físico e imagens divulgadas e publicadas em ambiente científico. Os riscos relacionados com sua participação são a divulgação da imagem das suas lesões. Os benefícios relacionados com a sua participação são melhorar o conhecimento do diagnóstico e do tratamento da sua patologia. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, sendo só divulgado as iniciais do nome e as imagens serão protegidas por trajes nos olhos e em tatuagens ou sinais que possam identificar o paciente. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis Bruno Eduardo Moraes

Nunes, Bianca Marinelli dos Santos, Luciano Miyashita e Alexandre Nascimento Guirra, no e-mail bruno.nunes@unigranrio.edu.br ou no telefone 21 992849480.

Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizado na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21).2672-7733.

Rio de Janeiro, 06 de Abril de 2024.

Luis Gustavo de Souza Pereira
CPF/MF sob nº 316.863.668-30
Participante da Pesquisa

Figura 1 – Anexo V

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-desmoglein antigens in pemphigus. Clinics in Dermatology. 2018;36(6):728-36. Disponível em: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2820%2930266-9>. Acesso em: 26/05/2024.
2. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian Society of Dermatology. Anais Brasileiro de Dermatologia. 2019; Volume 94 (2 Suppl1):S20-32. Disponível em: <https://universidadedapele.com.br/wp-content/uploads/2023/03/v94-Consenso-sobre-tratamento-de-dermatoses-bolhosas-autoimunes-pemfigo-vulgar-e-pemfigo-foliaceo-PO-RT.pdf>. Acesso em: 27/05/2024.
3. Günter Hans-Filho, Valéria Aoki, Nelise Ritter Hans Bittner, Guilherme Canho Bittner. Fogo selvagem: pênfigo foliáceo endêmico. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2018; v. 93 n. 5. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/103097/Fogo-selvagem--penfigo-foliaceo-endemico->. Acesso em: 27/05/2024.
4. Costan VV, Popa C, Hâncu MF, Porumb-Andrese E, Toader MP. Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus (Review). Exp Ther Med. 2021 Nov;22(5):1335. doi: 10.3892/etm.2021.10770. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34630689; PMCID: PMC8495539. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495539/>. Acesso em: 27/05/2024.
5. Almeida HL, Wiczorek J, Santana M, Leite C. Tratamento bem-sucedido do pênfigo foliáceo eritrodérmico com imunoglobulina endovenosa. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2024; v. 99, n. 1, p. 156-158. DOI: 10.1016/j.abdp.2023.09.023 Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-tratamento-bemsucedido-do-pemfigo-foliaceo-articulo-S2666275223002424>. Acesso em: 27/05/2024.
6. de Lima RR, Leite LG, Dias BA, Palhano JM, Vasconcelos MI, de Sousa Carvalho FG, Rodrigues MA, Veríssimo MH, Lacerda DT, do Nascimento RC. Pênfigo vulgar em condição avançada na atenção básica: relato de caso. Research, Society and Development. 2021 Feb 1;10(2):e0810212270-. Research, Society and Development,

- v. 10, n. 2, e0810212270, 2021. ISSN 2525-3409. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12270>. rsdjournal.org. Acesso em: 27/05/2024.
7. de Paiva CG, Ribeiro MC. Pênfigo Foliáceo Endêmico como diagnóstico diferencial de Lúpus Bolhoso. 2021 by Atena Editora Copyright© Atena Editora Copyright do Texto© 2021 Os autores Copyright da Edição© 2021 Atena Editora Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora. 2021:135. Disponível em: https://web.archive.org/web/20210714090855id_/https://sistema.atenaeditora.com.br/index.php/admin/api/ebookPDF/4219#page=153. Acesso em 26/05/2024.
 8. Souza PR, Dupont L, Mosena G, Dantas ML, Bulcão LA. Anais Brasileiros de. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2024;99(1). Disponível em: anaisdedermatologia.org.br. Acesso em 26/05/2024.
 9. Abbade LP, Sampaio NC, Estella PC, Miola AC, Haddad GR, Miot HA, Schmitt JV, Silveiras MR, Marques SA, Junior H. Semiologia dermatológica. Disponível em: researchgate.net. Acesso em 26/05/2024.
 10. Souza PK, Amorim RO, Sousa LS, Batista MD. Manifestações dermatológicas das neoplasias hematológicas. Parte II: lesões cutâneas inespecíficas/doenças paraneoplásicas. Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese). 2023 Mar 1;98(2):141-58. Disponível em: anaisdedermatologia.org.br. Acesso em: 26/05/2024.
 11. Alves MC, Pires CA, dos Santos Lima C, de Souza Duque JL, dos Santos Lima C. Pênfigos na amazônia: aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos de pacientes atendidos em serviço de referência. Revista Saúde. com. 2021 Jun 15;17(2). Disponível em: archive.org. Acesso em 26/05/2024.
 12. Cunha PR & Barraviera SRCS, em seu artigo sobre Dermatoses bolhosas auto-imunes para Revista Brasileira de Dermatologia. 2009, p. 111-124
 13. Silvestre MC, Netto JCA. Pênfigo foliáceo endêmico: características sociodemográficas e incidência nas microrregiões do estado de Goiás, baseadas em estudo de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, Goiânia, GO. Anais Brasileiro de Dermatologia. 2005; 80(3):261-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/HTwf3DXVXCQbST65b5z3RZd/?format=pdf>. Acesso em 29/05/2024.
 14. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. Acta Derm Venereol. 2015 Nov; 95(8):928-32. doi: 10.2340/00015555-2116

15. Sharma VK, Gupta V, Bhari N, Singh V. Rituximab as an adjuvant therapy for pemphigus: experience in 61 patients from a single center with long-term follow-up. *Int J Dermatol*. 2019 Jun 30. doi: 10.1111/ijd.14546
16. Cultti J, Krenacs L, Krenacs T, Sillanpaa P, Salo S, Saarialho-Kere U. Immunohistochemistry in the subtyping of pemphigus: A retrospective study of 65 cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2018;45(4):246-54
17. Damsky W, Patel D, Peterson D, Galan A, McGeary MK, Heald P. Omalizumab for bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus: A case series emphasizing serum and tissue biomarkers. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):935-9.
18. Didona D, Di Zenzo G, Saavedra AP. Pemphigus foliaceus: Clinical and immunopathological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1684-93.
19. Fonseca LAF, Alves CAXM, Aprahamian I, Pinto CAL. Pênfigo foliáceo como diagnóstico diferencial em lesões vesico-bolhosas. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15(2):220-2. doi:10.1590/S1679-45082017RC3828. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/NfZvMSL5c8GcJ9PthHr74gQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 27/10/2024.
20. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA; Grupo Cooperativo de Pesquisa do Fogo Selvagem. Atualização sobre fogo selvagem, uma forma endêmica de pênfigo foliáceo. *J Dermatol*. 2015;42(1):18-26. doi:10.1111/1346-8138.12675. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4496802/>. Acesso em: 27/10/2024.
21. Bezerra OMPA, Galvão MAM, Silva DJ, Brito CRL, Rossin MCS, Gonçalves PMS, et al. Pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) e sua associação com fatores ambientais e ocupacionais em Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Colet*. 2017;25(2):225-32. doi:10.1590/1414-462201700020299. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/cC9F9QBdd7PRKQM5B9qGvFz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 27/10/2024.
22. Vernal S, Julio TA, Alves FH, Turatti A, Donadi EA, Roselino AM. Fatores associados a anticorpos não patogênicos contra desmogleína 3 no pênfigo foliáceo. *Anais Bras. Dermatol*. 2024;99(5):680-687. doi:10.1016/j.abd.2023.11.006. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-pdf-S2666275224001243>. Acesso em: 28/10/2024.

23. Bystryn JC, Rudolph JL. Pênfigo. Lancet. 2005;366(9479):61-73. doi:10.1016/S0140-6736(05)66829-8.
24. Ferreira V, Almeida M. Impacto do suporte psicológico no tratamento de doenças autoimunes. Psicol Saúde. 2021;20(2):124-134.
25. Rodrigues CA, de Lima MTC, de Domenico EBL. Boas práticas na administração do rituximabe: revisão integrativa da literatura. Rev Brás Cancerol. 2022;68(3). Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2194>. Acesso em: 28/10/2024.
26. Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Dermatoses neutrofílicas: parte II. Anais Bras. Dermatol. 2011;86:195-211. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200001>. Acesso em: 29/10/2024.