



ARTIGO ORIGINAL

Estudo epidemiológico e clínico dos casos de pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar em centro de referência no estado de Minas Gerais, Brasil^{☆,☆☆}



Vanessa Martins Barcelos ^{id} a,* , Everton Carlos Siviero do Vale ^{id} a ,
Marcelo Grossi Araujo ^{id} a e Flávia Vasques Bittencourt ^{id} a,b,c

^a Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 10 de janeiro de 2023; aceito em 12 de março de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Autoimunidade;
Dermatopatias
vesiculobolhosas;
Doenças endêmicas;
Pênfigo foliáceo;
Pênfigo vulgar

Resumo

Fundamentos: Pênfigo é um grupo de doenças bolhosas autoimunes. É descrita redução na incidência do pênfigo foliáceo endêmico e aumento do pênfigo vulgar, mas não há estudos em Minas Gerais que abordem esse tema.

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com pênfigo atendidos no Serviço de Dermatologia de um hospital universitário público de Minas Gerais, Brasil.

Métodos: Realizou-se estudo observacional, descritivo e transversal dos casos de pênfigo foliáceo endêmico e vulgar, pelo período de seis meses entre abril e outubro de 2021. Foi preenchido um questionário com dados epidemiológicos e clínicos da doença.

Resultados: Foram incluídos 122 pacientes no estudo, 64 com pênfigo foliáceo endêmico e 58 com pênfigo vulgar. Ao se comparar os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico e vulgar, houve diferença estatística entre a mediana da idade de manifestação inicial da doença ($p=0,001$), profissões dos pacientes ($p=0,010$), zona de moradia ($p=0,000$), presença de florestas ($p=0,000$) e rios/córregos próximos à moradia ($p=0,001$) e da quantidade de medicações sistêmicas necessárias para controle da doença ($p=0,002$). Ao se comparar os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico àqueles avaliados em estudo realizado no mesmo serviço em 2008, havia diferença estatística na zona de moradia ($p=0,030$).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.004>

[☆] Como citar este artigo: Barcelos VM, Vale EC, Araujo MG, Bittencourt FV. Epidemiological and clinical study of cases of endemic pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris in a reference center in the state of Minas Gerais, Brazil. An Bras Dermatol. 2024;99:43-52.

^{☆☆} Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: barcelosmv@gmail.com (V.M. Barcelos).

Limitações do estudo: A população avaliada advém de um serviço de atenção terciária que não é referência para todo o estado.

Conclusões: Os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico e vulgar mantêm diferenças estatisticamente significantes nas principais variáveis da literatura, como idade e zona de moradia. Historicamente, é percebida redução de casos de pênfigo foliáceo endêmico e aumento de casos de pênfigo vulgar nesta população.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O pênfigo é um grupo de doenças bolhosas autoimunes caracterizado pela produção de anticorpos IgG contra proteínas desmossômicas, especialmente as desmogleínas (Dsg). São descritas duas formas principais: pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo, este último com duas formas epidemiologicamente distintas – pênfigo foliáceo clássico e pênfigo foliáceo endêmico (PFE).¹ Os pacientes com PV podem apresentar anticorpos contra Dsg3, caracterizando o PV mucoso, ou contra Dsg3 e Dsg1, manifestando a forma mucocutânea. Nessa doença, há formação de bolhas flácidas e erosões nas mucosas, ou pele e mucosas, caracterizadas histologicamente por acantólise suprabasal. Já no PFE, principal forma de pênfigo foliáceo no Brasil, há formação de anticorpos contra Dsg1 e as lesões bolhosas ocorrem exclusivamente na pele; na histologia, é observada acantólise subcórnea.²

O PV é a forma mais comum de pênfigo no mundo, enquanto o pênfigo foliáceo é endêmico no Brasil e é descrito como a principal variante da doença no país.³ No entanto, há tendência nacional atual de inversão de incidência entre PFE e PV, e o termo PV endêmico chegou a ser usado na literatura em virtude de algumas semelhanças epidemiológicas recentes entre essas duas doenças, percebidas em estudos realizados em Brasília (região Centro-Oeste) e Ribeirão Preto (Sudeste do país).^{2,4-6}

Não há estudos em Minas Gerais (região Sudeste) que comprovem essa tendência de inversão de incidência, inclusive porque não há estudos no estado que abordem o PV – existem apenas dados epidemiológicos sobre PFE, o que limita a comparação entre essas doenças e o entendimento da situação epidemiológica atual na região. Dados coletados em um levantamento realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), entre julho de 2013 e junho de 2014, evidenciaram 160 pacientes com doenças bolhosas autoimunes no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), dos quais 136 com pênfigo (85%) – 51 de PV (37,5%) e 85 de PFE (62,5%).⁷ Esses números podem indicar maior proporção de PFE em comparação ao PV em anos anteriores ao deste estudo.

Uma das principais motivações deste estudo foi iniciar uma base de dados sobre os pacientes com PV, a fim de fornecer referências comparativas para análise futura sobre a doença no estado. O HC-UFMG/EBSERH é um serviço de referência em Minas Gerais e pode contribuir para o estudo do PV e PFE, por isso pretende-se analisar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes, com o intuito de avaliar as características das duas formas de pênfigo, qual a procedência dos

pacientes atendidos e a prevalência atual dos pênfigos nesta amostra.

Métodos

Realizou-se estudo observacional, descritivo e transversal, a fim de analisar os casos atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH com o diagnóstico de PFE ou PV, por um período de seis meses entre abril e outubro de 2021. Esse tempo foi definido com base na rotina de acompanhamento dos pacientes, que ocorre com intervalo máximo de seis meses, com o intuito de incluir todos os casos acompanhados no Serviço. Foram convidados a participar do estudo pacientes com diagnóstico clínico de PFE ou PV e com comprovação histológica, acompanhados no Ambulatório de Doenças Bolhosas Autoimunes e no Ambulatório Geral do Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, no período entre abril e outubro de 2021, independentemente de sexo e idade. A imunofluorescência direta foi realizada em uma minoria dos pacientes, por disponibilidade irregular no Serviço e, por isso, não foi considerada na seleção dos pacientes. O termo PFE foi utilizado para caracterizar todos os pacientes com pênfigo foliáceo dessa população, uma vez que Minas Gerais é, historicamente, endêmica para a doença. Foram excluídos os pacientes que se recusaram a participar do estudo. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, sob o número 4.633.416.

O pesquisador preencheu um questionário com informações fornecidas pelos participantes do estudo, que incluiu dados epidemiológicos e clínicos sobre sua doença. Foram analisados os dados do prontuário para complementação das informações. As variáveis obtidas foram incluídas em um banco de dados desenvolvido no programa Excel®.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: diagnóstico, sexo, idade, fatores desencadeantes, histórico familiar de pênfigo, presença de doença autoimune em parentes de 1º grau, escolaridade, profissão, zona de moradia (urbana, periurbana ou rural), florestas e rios ou córregos próximos à residência, localidade de início da doença, topografia inicial das lesões, estágio clínico inicial da doença (aplicado apenas ao PFE), quantidade de medicações sistêmicas necessárias para se obter remissão da doença e ocorrência de recaídas ao longo do acompanhamento no Ambulatório.

Os dados obtidos em relação ao PFE foram comparados ao estudo realizado no Serviço no formato de dissertação de mestrado em 2008, em relação às variáveis: sexo, idade, história familiar de pênfigo, profissão e zona de moradia (urbana ou periurbana/rural).⁸

A análise das variáveis categóricas foi feita utilizando-se da frequência e da porcentagem. Não houve variáveis numéricas com distribuição normal e, para as que não seguem a distribuição normal, foram utilizados mediana e primeiro e terceiro quartis. Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para a verificação da hipótese de normalidade das variáveis. A fim de se comparar PFE e PV em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney; para comparar as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste qui-quadrado. O nível de significância em ambos os casos foi de 5%.

As localidades de início da doença foram classificadas, arbitrariamente, em cinco regiões, a partir do agrupamento de mesorregiões geograficamente associadas, a fim de tornar plausível o processamento estatístico, uma vez que algumas delas apresentavam amostras muito pequenas. Dessa maneira, foram definidas as regiões: Metropolitana de Belo Horizonte, Zona da Mata, Vale do Rio Doce, Norte de Minas (abrangendo as mesorregiões Noroeste de Minas, Norte de Minas, Central Mineira, Vale do Mucuri e Jequitinhonha) e Sul de Minas (abrangendo Sul/Sudeste de Minas, Campo das Vertentes, Oeste de Minas e Triângulo/Alto Paranaíba).

Também foi realizada a agregação das profissões de acordo com os setores da economia nos quais se enquadram, com base na Classificação Nacional de Atividades Econômicas – IBGE.⁹ Neste estudo, foi utilizada a classificação em setor primário (atividades de extrativismo, agricultura e pecuária), secundário (indústria e construção civil) e terciário (serviços e comércio), além dos grupos de trabalhadores do lar e estudantes.

Resultados

Do total de 124 pacientes com diagnóstico de PFE ou PV, dois recusaram e 122 aceitaram o convite para participar do estudo. Desses, 64 tinham o diagnóstico de PFE e 58 de PV. Quanto às recusas, os dois pacientes tinham PFE. O diagnóstico foi confirmado pela análise histopatológica em todos os casos.

Pênfigo foliáceo endêmico

Entre os pacientes com PFE, 53,1% eram do sexo feminino e a mediana de idade do início do quadro foi de 30 anos (Q1 16,3 – Q3 47,8). O fator desencadeante para o surgimento da doença mais comumente citado foi estresse emocional, por 31,3% dos pacientes, seguido por exposição ao sol, por 20,3%, e picadas de insetos, por 7,8%. Houve relato de história familiar de pênfigo em 14,1% dos pacientes e de doença autoimune em parente de 1º grau, em 32,8%. A escolaridade predominante foi o Ensino Fundamental (53,1%); uma minoria apresentava Ensino Superior – apenas 4,7% dos entrevistados. Quanto à profissão, predominaram trabalhadores do setor terciário (31,3%), seguido pelo setor primário (20,3%). Os estudantes respondiam por 15,6% do total de pacientes avaliados com PFE. A maioria dos pacientes informava já ter residido em zona rural e periurbana (53,1%), enquanto 46,9% tinham a zona urbana como local único de moradia. Consonante a isso, 71,9% relatavam vegetação próxima à residência e 54,7% confirmavam haver rios ou córregos nas proximidades do domicílio. A localidade de início da doença, na maioria dos casos, foi em

municípios da região Metropolitana de Belo Horizonte (59,4%), seguido da região Norte (14,1%) (fig. 1).

A topografia inicial generalizada foi a mais comum, ocorrendo em 64,1% dos pacientes. Seguindo essa tendência, a classificação segundo o estágio clínico no momento do diagnóstico foi, em sua maioria (76,6%), da forma generalizada bolhosa-esfoliativa, seguida pela forma localizada em 9,4% dos pacientes. A mediana da quantidade de medicações sistêmicas necessárias para se alcançar a remissão da doença foi igual a dois, e a ocorrência de recaídas durante o acompanhamento do paciente foi observada em 59,4% dos casos.

Pênfigo vulgar

Dos 58 pacientes com diagnóstico de PV, 46 apresentavam a forma mucocutânea e 12, a forma mucosa exclusiva, o que corresponde a 79,3% e 20,7%, respectivamente. Neste grupo, 65,5% eram do sexo feminino e a mediana de idade de início da doença foi de 45 anos. Os fatores desencadeantes mais associados pelos pacientes ao surgimento do quadro foram o estresse emocional (31,0%), a exposição ao sol (17,2%) e o estresse físico (5,2%). O relato de história familiar de pênfigo foi dado por 8,6% dos pacientes, enquanto de história de doença autoimune em parente de 1º grau, por 29,3%. A escolaridade predominante foi o Ensino Fundamental para 58,6% dos pacientes com PV, enquanto o Ensino Superior para apenas 3,4%. A profissão predominante no grupo foi do setor terciário (58,6%), seguido por igual percentual de pacientes do setor secundário e do lar (13,8% cada). A grande maioria dos pacientes havia residido apenas na zona urbana (87,9%) e negava domicílio próximo à florestas (60,3%) ou a rios ou córregos (74,1%). A maior parte dos pacientes (70,7%) relatava como localidade de início da doença um dos municípios da região metropolitana de Belo Horizonte, enquanto a segunda região mais referida foi o Sul de Minas, por 10,3% dos pacientes. A topografia de acometimento inicial mais relatado foi a mucosa, por 75,9% dos entrevistados; em 95,45% dos casos a mucosa oral. Quanto à mediana da quantidade de medicações sistêmicas utilizadas no manejo dos pacientes com PV, esse valor foi de 2,5 (Q1 2 e Q3 3). O percentual de pacientes nesse grupo que apresentou recaídas durante o acompanhamento foi de 79,3%.

Comparação entre pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar

As variáveis sexo, fatores desencadeantes, histórico familiar de pênfigo ou de doenças autoimunes, escolaridade e região do estado onde residia na época de início da doença não apresentaram diferenças relevantes do ponto de vista estatístico (tabelas 1 e 2).

Quanto à zona de moradia relatada pelos pacientes, a maioria do grupo com PFE residia na zona rural e periurbana, enquanto o grupo de PV residia majoritariamente na área urbana, com valor-p de 0,000 (tabela 1). Em relação à presença de vegetação e rios ou córregos nas proximidades da residência, também houve diferença entre os dois grupos (valor-p=0,000 e p=0,001, respectivamente) – para a maioria dos pacientes com PFE esses achados estavam presentes, enquanto para a maior parte dos pacientes com PV esses achados foram ausentes (tabela 1).



Figura 1 Mesorregiões de Minas Gerais e, em destaque verde e azul, as regiões arbitrariamente demarcadas nesse estudo (elaborado a partir de base geográfica do IBGE)

Houve diferença entre os grupos de pacientes com PFE e PV quanto às profissões, quando agrupadas em setores primário, secundário e terciário (tabela 3). Os pacientes com PFE apresentavam concentração maior no setor primário. No setor terciário, prevaleciam pacientes com PV. Além disso, 15,6% dos pacientes com PFE eram estudantes, enquanto no PV essa proporção foi de apenas 1,7%.

A mediana de idade de manifestação da doença apresentou diferença significativa entre os grupos, e foi menor no PFE (tabela 4). Outra variável com diferença estatística entre esses dois diagnósticos foi a mediana de medicações sistêmicas necessárias para a remissão da doença, que foi maior no grupo com PV. O tempo de doença (intervalo entre o início das manifestações clínicas até a coleta dos dados) foi maior no PV, mas não houve diferença entre os grupos.

A ocorrência de recaídas também apresentou diferença entre os grupos, e foi mais comum entre os pacientes de PV do que entre os de PFE (valor- $p=0,018$) (tabela 1).

Comparação com o estudo de referência

O trabalho epidemiológico realizado no Serviço no formato de dissertação de mestrado em 2008 incluiu apenas pacientes com PFE. Por isso, o presente estudo utilizou como amostra comparativa apenas os 64 participantes com esse mesmo diagnóstico. O estudo de referência foi desenhado em duas etapas; na primeira, estudou-se a amostra do Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH (94 participantes) e, na segunda, foram avaliados os dados de outros serviços do estado (161 participantes).⁸ A

comparação neste presente estudo foi realizada apenas com os pacientes da primeira etapa.

Os resultados evidenciam que não existia diferença na composição por sexo ($p=0,889$) e distribuição etária ao início de manifestação da doença ($p=0,241$) entre os grupos comparados (tabela 5).

A única variável analisada de maneira comparativa entre os dois grupos e que apresentou diferença estatística foi a zona de moradia, em que predominava a urbana no grupo de referência e a rural no atual ($p=0,030$), independente dos dados ignorados no estudo de 2008.

Em relação ao histórico familiar de pênfigo, a comparação entre os grupos não foi realizada, uma vez que havia 9,6% de dados não informados no estudo anterior e a proporção de casos com histórico familiar positivo foi baixa nos dois trabalhos (< 15%). Quanto à profissão, os setores primários e terciários mostraram percentuais próximos; no entanto, a comparação não foi feita em função do percentual de ignorados no estudo prévio, que chegou a 10,6%.

Discussão

Recentemente, no Brasil, vem sendo discutida a tendência de inversão na incidência entre PFE e PV, inclusive com relatos sugerindo que este último, à medida que aumenta a quantidade de casos, estaria adquirindo características epidemiológicas semelhantes às do PFE.⁶ Um estudo publicado em 2007, que avaliou pacientes de um hospital de Brasília (região Centro-Oeste), evidenciou a existência de indivíduos com clínica, histologia e sorologia sugestivas de PV, mas epidemiologia semelhante ao PFE, concluindo tratar-se de

Tabela 1 Comparação entre os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo vulgar quanto aos dados epidemiológicos e clínicos no Serviço de Dermatologia do HC-UFG/EBSEH, em 2021

	Diagnóstico		Valor p
	PFE	PV	
Sexo			
Masculino	46,9%	34,5%	0,165
Feminino	53,1%	65,5%	
Sol			
Não	79,7%	82,8%	0,665
Sim	20,3%	17,2%	
Estresse físico			
Não	95,3%	94,8%	0,902
Sim	4,7%	5,2%	
Estresse emocional			
Não	68,7%	69,0%	0,980
Sim	31,3%	31,0%	
Medicamentos			
Não	95,3%	96,6%	0,730
Sim	4,7%	3,4%	
Picada de insetos			
Não	92,2%	96,6%	0,301
Sim	7,8%	3,4%	
História familiar de pênfigo			
Não	85,9%	91,4%	0,346
Sim	14,1%	8,6%	
Doença autoimune familiar			
Não	67,2%	70,7%	0,677
Sim	32,8%	29,3%	
Escolaridade			
Ensino Fundamental Incompleto	45,3%	43,1%	0,846
Ensino Fundamental Completo	7,8%	15,5%	
Ensino Médio Incompleto	12,5%	10,3%	
Ensino Médio Completo	29,7%	27,6%	
Ensino Superior Incompleto	3,1%	1,7%	
Ensino Superior Completo	1,6%	1,7%	
Moradia*			
Zona urbana	46,9%	87,9%	0,000
Zona rural	32,8%	6,9%	
Zona periurbana	20,3%	5,2%	
Vegetação*			
Não	28,1%	60,3%	0,000
Sim	71,9%	39,7%	
Rios/córregos*			
Não	45,3%	74,1%	0,001
Sim	54,7%	25,9%	
Recaídas*			
Não	40,6%	20,7%	0,018
Sim	59,4%	79,3%	

PFE, pênfigo foliáceo endêmico; PV, pênfigo vulgar.

* Existe diferença estatística entre os grupos avaliados.

Tabela 2 Comparação entre os pacientes com pêfnigo foliáceo endêmico e pêfnigo vulgar quanto às regiões do estado de Minas Gerais onde residiam no início da doença, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSEERH, em 2021

Região metropolitana	Diagnóstico				
	PFE (n = 64)		PV (n = 58)		
	n	%	n	%	
Norte de Minas Gerais	38	59,4	41	70,7	χ^2 (4,15;4) valor p = 0,386
Zona da Mata	9	14,1	4	6,9	
Vale do Rio Doce	7	10,8	3	5,2	
Sul de Minas Gerais	6	9,4	4	6,9	
	4	6,3	6	10,3	

EPF, endemic pemphigus foliaceus; PV, pemphigus vulgaris.

Tabela 3 Comparação entre os pacientes com pêfnigo foliáceo endêmico e pêfnigo vulgar quanto às profissões e setores profissionais, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSEERH, em 2021

	PFE (n = 64)		PV (n = 58)		
	n	%	n	%	
Do lar	11	17,2	8	13,8	χ^2 (13,226;4) valor p = 0,010
Setor primário	13	20,3	7	12,1	
Setor secundário	10	15,6	8	13,8	
Setor terciário	20	31,3	34	58,6	
Estudante	10	15,6	1	1,7	

PFE, pêfnigo foliáceo endêmico; PV, pêfnigo vulgar.

Tabela 4 Comparação entre os pacientes com pêfnigo foliáceo endêmico e pêfnigo vulgar quanto à idade de manifestação da doença, tempo de doença e quantidade de medicações sistêmicas necessárias para remissão da doença, no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSEERH, em 2021

	Mediana (Q1 – Q3)		valor p
	PFE	PV	
Idade (anos)	30 (16,3 – 47,8)	45 (33 – 55,3)	0,001
Tempo de doença (anos)	4 (4 – 14,8)	8 (5 – 13,3)	0,949
Medicações sistêmicas	2 (2 – 2)	2,5 (2 – 3)	0,002

PFE, pêfnigo foliáceo endêmico; PV, pêfnigo vulgar.

forma rara de PV endêmico, utilizando esse termo pela primeira vez na literatura.⁴ Estudos posteriores realizados em Ribeirão Preto, São Paulo (Sudeste do Brasil), encontraram resultados semelhantes.^{5,6}

Historicamente, estudos brasileiros ressaltam a maior prevalência do PFE no país em relação ao PV, com relatos de proporções de até 17:1 em algumas áreas rurais do Brasil, mas observa-se que a quantidade de pacientes com diagnóstico de PFE e PV, no presente estudo, é semelhante.³ Isso permite inferir que a prevalência do PV na instituição pode estar aumentando ao longo dos anos, pois o estudo de 2008 não considerou incluir essa doença, por falta de amostra representativa. Além disso, no levantamento de dados realizado para a SBD entre 2013 e 2014, a proporção de PV era 37,5% e de PF era 62,5%, enquanto no estudo atual essa proporção é de 47,5% e 52,5%, respectivamente.⁷

Em contraponto, no estudo atual foram observadas diferenças epidemiológicas importantes entre PFE e PV, como a idade de início do quadro, zona de moradia

(urbana × periurbana/rural) e presença de vegetação, rios ou córregos próximos ao domicílio, o que não corroboraria o termo “endêmico” para caracterizar os pacientes de PV dessa instituição. Por outro lado, o presente trabalho pôde comprovar que esse mesmo termo é adequado para caracterizar os pacientes de PF do estudo.

Características epidemiológicas

A população deste estudo apresenta maior frequência do sexo feminino em ambos os pêfnigos, discreta no PFE e maior no PV, mas sem diferença estatisticamente significativa. No estudo de 2008 no Serviço, também foi observado leve predomínio de acometimento do sexo feminino no PFE, porém sem diferença estatística quando se comparou ao número de indivíduos do estado de Minas Gerais por sexo.⁸ Na literatura, é descrito não haver diferença de sexo no PFE, diferente do PV, no qual predomina o sexo feminino.¹⁰⁻¹³

Tabela 5 Comparação entre os pacientes com pênfigo foliáceo endêmico no estudo de referência e no atual quanto às características epidemiológicas, no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM/EBSEERH

	Pimentel (2008)	Estudo atual (2021)	
Sexo			
Feminino	51 (54,3%)	34 (53,1%)	χ^2 (0,0196;1) valor p=0,889
Masculino	43 (45,7%)	30 (46,9%)	
Idade (anos)			
0 a 12	7 (7,4%)	4 (6,3%)	χ^2 (6,74;5) valor p=0,241
13 a 21	18 (19,1%)	18 (28,1%)	
22 a 45	44 (46,8%)	25 (39,1%)	
46 a 65	15 (15,9%)	13 (20,3%)	
65	4 (4,4%)	4 (6,3%)	
Ignorado	6 (6,4%)	0	
Histórico familiar de pênfigo			
Sim	7 (7,4%)	9 (14,1%)	-
Não	78 (83%)	55 (85,9%)	
Ignorado	9 (9,6%)	0	
Profissões			
Do lar	23 (24,5%)	11 (17,2%)	-
Setor primário	19 (20,2%)	13 (20,3%)	
Setor secundário	4 (4,3%)	10 (15,6%)	
Setor terciário	27 (28,7%)	20 (31,3%)	
Estudante	11 (11,7%)	10 (15,6%)	
Ignorado	10 (10,6%)	0	
Zona de moradia*			
Rural/periurbana	40 (42,6%)	34 (53,1%)	χ^2 (7,04;2) valor p=0,030
Urbana	45 (47,9%)	30 (46,9%)	
Ignorado	9 (9,5%)	0	

* Existe diferença estatística entre os grupos avaliados.

A idade de início do PFE, nesta amostra, é significativamente menor do que a do PV, em concordância com os dados da literatura. Estudos mostram acometimento de PFE em indivíduos mais jovens, com pico de incidência na 2ª e 3ª décadas de vida, enquanto o PV tem seu pico por volta da 4ª a 6ª décadas.^{11,13-15} Apesar disso, trabalhos brasileiros recentes sugerem queda na faixa etária de acometimento do PV em algumas regiões do país, como um estudo realizado no sudeste de São Paulo, que observou 17,7% de pacientes que manifestaram PV antes dos 30 anos.^{6,16}

São necessários mais estudos para entender os fatores desencadeantes e agravantes dos pênfigos, pois reconhecê-los permitiria identificar quais situações poderiam levar à quebra da tolerância imunológica e, por conseguinte, à indução do pênfigo, o que possibilitaria melhor orientação dos pacientes.¹⁷ O estresse emocional é amplamente reconhecido na literatura e foi o fator mais citado pelos pacientes nessa pesquisa; pode ser explicado pelo aumento do corticoide endógeno em situações de estresse, o que levaria ao aumento de citocinas indutoras do pênfigo.^{17,18} Apesar dessa hipótese, o estresse físico foi apontado como desencadeante por uma minoria dos pacientes. A radiação ultravioleta também é outro fator bem estabelecido e, neste estudo, a exposição ao sol foi o segundo fator mais referido em ambos os grupos.¹⁷ Quanto à exposição a medicamentos, vários trabalhos os colocam como principais desencadeantes, mas poucos pacientes de fato admitem essa associação,

inclusive neste estudo, o que poderia ser explicado pelo viés de memória.^{13,17}

No caso do PFE, muitos estudos citam a associação de picadas por insetos hematófagos, como os simulídeos (borrachudos).¹⁹ Um estudo caso-controle verificou que as picadas de simulídeos eram 4,7 vezes mais frequentes em pacientes com PFE do que em indivíduos sem pênfigo.²⁰ Outro trabalho verificou que indivíduos que apresentam o alelo HLA-DRB1 e que são repetidamente picados por insetos hematófagos apresentam risco relativo maior para a produção de IgM e IgE contra antígenos salivares desses insetos.³ Os anticorpos produzidos contra os antígenos LJM11 e LJM17, presentes nas glândulas salivares de *Lutzomyia longipalpis* (mosquito-palha, transmissor da leishmaniose), podem interagir com a Dsg1, em virtude de semelhanças estruturais entre essas proteínas, o que poderia desencadear a doença por reação cruzada.²¹ Apesar disso, esse fator foi pouco referido pelos pacientes de PFE deste estudo, não havendo diferença significativa quando comparado ao grupo de PV.

O histórico familiar de PFE é bastante citado na literatura, com relatos como 18,05% em estudo realizado em 1972, em Goiás (região Centro-Oeste).²² No estudo de 2008, realizado na mesma instituição deste trabalho, observou-se acometimento familiar em 7,45% dos pacientes com PFE, percentual menor que o encontrado no presente estudo (14,1%).⁸ Quanto ao PV, há raros relatos de casos familiares,

mas nesta amostra o percentual foi de 8,6% e sem diferença estatística em relação ao PFE. Esse percentual aumentado poderia ser atribuído à pequena população avaliada. O PV é considerado mais incidente em pacientes com determinados alelos HLA, tais como HLA-DRB1*0402 (mais prevalente entre os judeus Asquenazes), HLA-DRB1*1401, HLA-DRB1*1404 e HLA-DQB1*0503.²³ Apesar disso, a correlação exata entre um determinado perfil genético com um perfil clínico específico não foi elucidada e outros genes não-HLA possivelmente também estão envolvidos, sendo essa doença descrita como poligênica.^{17,24} Estudos que relataram casos familiares de PV e investigaram os alelos HLA relacionados não encontraram correspondência entre eles.^{4,25-27} Também já foram realizados estudos que demonstraram associação do PFE com alelos HLA específicos, como HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*1402 e HLA-DRB1*1406, com risco relativo para PFE de 14.^{3,28} O estudo genético dos participantes não foi incluído neste estudo.

Os pênfigos são doenças bolhosas autoimunes e, por essa característica etiopatogênica, há muitos relatos de história familiar de doença autoimune, sendo mais comuns as doenças tireoidianas.^{13,17} Nesta amostra, observou-se percentual considerável de associação entre PFE ou PV e doença autoimune na família, com aproximadamente 30% de pacientes, em cada grupo, com esse relato.

A escolaridade predominante obtida nos dois grupos de pacientes foi o Ensino Fundamental incompleto ou completo, o que pode refletir o perfil socioeconômico da população avaliada, proveniente de um serviço de referência do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa variável não foi abordada por Pimentel (2008); entretanto, acredita-se que seja um dado epidemiológico importante em virtude das características sociodemográficas usualmente relacionadas aos pacientes com diagnóstico de PFE.

Já em relação à profissão, a maioria dos pacientes está alocada em atividades do setor terciário, o qual é o principal setor econômico do Brasil. Entretanto, evidenciou-se predomínio de atuação no setor primário pelos pacientes com PFE, consonante com a literatura, que descreve essa doença como predominante em profissionais que atuam em atividades rurais, agrícolas e de construção de rodovias.¹⁴ Inclusive, estudos mostram que, historicamente, a doença acompanhou as atividades de extrativismo, com redução de casos nos locais urbanizados.^{14,19} O PV, por sua vez, é doença encontrada mais na zona urbana, o que justifica o percentual menor de pacientes no setor primário da economia. Quanto aos estudantes, eles são mais frequentes no grupo do PFE, o que está de acordo com o fato de a faixa etária de acometimento dessa doença ser mais baixa. Essas diferenças foram estatisticamente significantes.

Descreve-se, há muitos anos, uma tendência do PFE de se concentrar na zona rural, inclusive com melhor controle da doença quando o paciente se encontra em regiões mais urbanizadas.¹⁹ Esse estudo corrobora esses relatos, pois é visto que a maioria dos pacientes com PFE reside em áreas periurbanas e rurais, em contraposição aos pacientes de PV, que são majoritariamente urbanos. Como esperado, a presença de vegetação, rios ou córregos próximos ao domicílio também é mais observada no grupo de PFE do que no de PV, dado também descrito na literatura.¹⁹

A delimitação da endemia do PFE em certas mesorregiões e áreas do país já foi objeto de várias pesquisas, mas

nenhuma conseguiu elucidar os fatores etiológicos envolvidos – ainda não se sabe a causa da doença e por que ela ocorre em determinadas regiões.⁸ Não houve diferença entre local de início da doença entre PFE e PV quanto às cinco regiões determinadas neste estudo. Entretanto, essa variável é influenciada pelo fato de terem sido estudados apenas os pacientes de um único serviço do estado e que não recebe necessariamente pacientes de todas as regiões de MG.

Características clínicas

Neste estudo, a topografia inicial de acometimento do PFE é predominantemente generalizada, que consiste em lesões disseminadas na face, tronco e membros nas primeiras semanas após o surgimento do quadro e costuma ocorrer de maneira gradual.^{3,14,29} Na literatura, é descrito que a maioria dos pacientes permanece com a forma localizada da doença, em discordância ao obtido neste estudo, o que talvez possa ser explicado pela amostra ser de um serviço de atenção terciária que atende a demandas mais graves.²⁹ Quanto ao PV, a mucosa oral foi o local de acometimento inicial na maioria dos pacientes, o que está de acordo com a literatura, que descreve esse sítio anatômico como a topografia inicial em 70% dos casos.¹² Houve 20,7% de pacientes com PV na forma mucosa exclusiva, o que poderia ser justificado por diagnóstico mais precoce dos casos que procuraram atendimento no serviço.

O PV é reconhecidamente uma doença de maior morbidade que o PFE e é considerada de controle mais difícil.³⁰ Isso é corroborado pelo presente estudo, uma vez que o número de diferentes medicações sistêmicas necessárias para a remissão do quadro é maior no PV e a ocorrência de recaídas ao longo do acompanhamento do paciente também é mais frequente nesse grupo.

Estudo de referência

O estudo de Pimentel (2008) foi conduzido no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSEH em um contexto em que predominavam pacientes com PFE em detrimento aos de PV.⁸ O trabalho havia abordado apenas pacientes de PFE, o que limitou a comparação a apenas este diagnóstico.

Os dados mostraram que não houve mudança significativa na composição de sexo e idade entre os pacientes de PFE atendidos no Serviço nos últimos 15 anos, considerando o período avaliado em cada estudo.

Entretanto, em relação à zona de moradia, o grupo de referência apresentou a maioria dos pacientes advinda de área urbana (47,9%), enquanto nos dados atuais a maioria foi de área periurbana e rural (53,1%; valor-p=0,030). Essa diferença pode ser explicada pelo fato de este estudo incluir áreas periurbanas no grupo de área rural, enquanto o estudo anterior não fez essa distinção.

O presente estudo sugere um crescimento do número de casos de PV no Serviço nos últimos anos e é pioneiro em Minas Gerais. Demonstra, ainda, que as características epidemiológicas e clínicas do PV mantêm diferenças importantes das do PFE. Infelizmente, não há documentação prévia de PV para se fazer estudo comparativo entre prevalências prévias

e atuais, mas os dados obtidos contribuirão para pesquisas futuras com este objetivo.

Considera-se que a população do estudo é representativa do estado, pois apresenta semelhanças à amostra do trabalho realizado no Serviço em 2008, que inferiu que o Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH é local que possui amostra representativa de doentes com pêfigo do estado de Minas Gerais.⁸

Apesar disso, ressaltam-se as limitações inerentes a um estudo transversal e ao fato de a população avaliada advir de um hospital de atenção terciária, que não é referência a todas as regiões do estado; é recomendável que novas pesquisas avaliem pacientes de localidades representativas de toda Minas Gerais, a fim de se confirmar a tendência observada.

Existe o viés de memória para a coleta de informações, além do fato de o agrupamento da residência em zonas urbana e periurbana/rural não considerar exposições temporárias durante o lazer ou se houve residência temporária em outras regiões, o que pode representar um viés de análise.⁸

Destaca-se, ainda, o fato de o levantamento de dados ter sido realizado em período de seis meses, além de ter sido executado durante a pandemia de COVID-19, o que pode ter influenciado na procura por atendimento médico no período da coleta dos dados.

Ainda assim, considera-se este trabalho importante no cenário das doenças bolhosas autoimunes no Brasil, visto que o pêfigo, principalmente o PV, apresenta alta morbidade e, em muitos casos, o atraso no diagnóstico acarreta perda de qualidade de vida e aumento do risco de eventos adversos pelas medicações utilizadas para o tratamento. Ressalta-se a importância de se conhecer melhor as características epidemiológicas e clínicas dessas doenças a nível estadual, a fim de se otimizar seu reconhecimento e manejo.

Conclusão

Este estudo avaliou as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com PFE e PV atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG/EBSERH, e é pioneiro no estudo epidemiológico de PV em Minas Gerais.

Com base na análise dos resultados, sugere-se que estejam em concordância com a literatura recente nacional, que indica tendência de inversão de prevalência entre PFE e PV.

As semelhanças epidemiológicas entre os casos de PV e de PFE, inclusive com alguns autores sugerindo a denominação de PV endêmico, não foram identificadas neste trabalho, em discrepância com estudos brasileiros recentes – os grupos mantêm diferenças estatisticamente significantes nas principais variáveis, como idade e zona de moradia. Ao contrário, o termo “endêmico” demonstrou ser adequado para caracterizar os casos de PV deste estudo, que tinham início da doença em idade menor e, na maioria, residiam em áreas rurais e periurbanas, próximas a vegetações e cursos d’água.

Pesquisas que avaliem os pacientes de serviços de referência e especialistas representativos de todas as regiões de Minas Gerais são necessárias, a fim de se obter um conhecimento sobre os pêfigos o mais próximo da realidade do estado.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Vanessa Martins Barcelos: Concepção e desenho do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Everton Carlos Siviero do Vale: Concepção e desenho do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Marcelo Grossi Araújo: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Flávia Vasques Bittencourt: Participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Pires CA, Viana VB, Araújo FC, Müller SF, Oliveira MS, Carneiro FR. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state. Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014;89:556–61.
2. Celere BS, Vernal S, La Serra L, Franco Brochado MJ, Moschini LE, Roselino AM, et al. Spatial distribution of pemphigus occurrence over five decades in Southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97:1737–45.
3. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol.* 2018;93:638–50.
4. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, Campbell I, Aoki V, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2007;143:895–9.
5. Gonçalves GA, Brito MM, Salathiel AM, Ferraz TS, Alves D, Roselino AM. Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: analysis of a 21-year historical series. *An Bras Dermatol.* 2011;86:1109–12.
6. Celere BS, Vernal S, Brochado MJF, Segura-Muñoz SI, Roselino AM. Geographical foci and epidemiological changes of pemphigus vulgaris in four decades in Southeastern Brazil. *Int J Dermatol.* 2017;56:1494–6.
7. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Levantamento sobre atendimento de dermatoses bolhosas autoimunes nos serviços credenciados de dermatologia do Brasil. Rio de Janeiro. Comunicação pessoal.
8. Pimentel LCF. Perfil sociodemográfico e distribuição dos casos de pêfigo foliáceo endêmico nas diferentes regiões do estado de Minas Gerais, no período de 2005 a 2006 [Dissertação] Belo Horizonte (BH). Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
9. ftp.ibge [Internet]. Brasil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; c2023. Classificação Nacional de

- Atividades Econômicas. Versão 2.0. 2ª edição. [citado em 1 mar. 2023]. Disponível em: <https://ftp.ibge.gov.br/Informacoes_Gerais_e_Referencia/Classificacoes/CNAE/cnae2.0_2edicao/cnae2.0_2edicao.20150609.pdf>.
10. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zil-lakens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026.
 11. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66:255–70.
 12. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treat-ment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:20–32.
 13. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011;29:405–12.
 14. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lom-bardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:657–69.
 15. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:1–25.
 16. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94:264–78.
 17. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018;10:95–106.
 18. Venugopal SS, Murrel DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin*. 2011;29:373–80.
 19. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA. Cooperative Group on Fogo Selva-gem Research Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol*. 2015;42:18–26.
 20. Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Fried-man H, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) ‘‘The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research’’. *J Invest Dermatol*. 1992;98:847–50.
 21. Diaz LA, Prisayanh P, Qaqish B, Temple BR, Aoki V, Hans-Filho G, et al. A Lutzomyia longipalps salivary protein induces cross-reactive antibodies to pemphigus autoantigen desmoglein 1. *J Invest Dermatol*. 2020;140:2332–42.
 22. Auad A. Pênfigo foliáceo Sul-Americano no Estado de Goiás. *Rev Pat Trop*. 1972;2:293–346.
 23. Lee E, Lendas KA, Chow S, Pirani Y, Gordon D, Dionisio R, et al. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol*. 2006;67:125–39.
 24. Sinha AA. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin*. 2011;29:381–91.
 25. Laskarus G, Sklavounou A, Stavrou A, Stavropoulou K. Fami-lial pemphigus vulgaris with oral manifestations affecting two Greek families. *J Oral Pathol Med*. 1989;18:49–53.
 26. Katzenelson V, David M, Zamir R, Mellibovsky J, Idises C, Sandbank M. Familial pemphigus vulgaris. *Dermatologica*. 1990;181:48–50.
 27. Starzycki Z, Chorzelski TP, Jablonska S. Familial pemphigus vul-garis in mother and daughter. *Int J Dermatol*. 1998;37:211–4.
 28. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Fried-man H, et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens*. 1997;49:35–40.
 29. Campbell IT, Reis V, Aoki V, Cunha PR, Hans Filho G, Alves GF, et al. Endemic pemphigus foliaceus /fogo selvagem. *An Bras Dermatol*. 2001;76:13–33.
 30. Murrel DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommenda-tions of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:575–85.