



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LORENA VISENTAINER

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE PROTOCOLO DE ATENDIMENTO PARA
PÊNFIGOS VULGAR E FOLIÁCEO E PENFIGOIDE BOLHOSO DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

CAMPINAS

2018

LORENA VISENTAINER

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE PROTOCOLO DE ATENDIMENTO PARA
PÊNFIGOS VULGAR E FOLIÁCEO E PENFIGOIDE BOLHOSO DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de mestra em ciências, na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADOR: RENATA FERREIRA MAGALHÃES

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA LORENA VISENTAINER, E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. RENATA FERREIRA MAGALHÃES.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

V823d Visentainer, Lorena, 1991-
Desenvolvimento e validação de protocolo para pênfigos vulgar e foliáceo e penfigoide bolhoso da Universidade Estadual de Campinas / Lorena Visentainer. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Renata Ferreira Magalhães.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Pênfigo. 2. Dermatopatias vesiculobolhosas. 3. Penfigoide bolhoso. I. Magalhães, Renata Ferreira, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Development and validation of protocol of care for pemphigus vulgaris and foliaceus and bullous pemphigoid of University of Campinas

Palavras-chave em inglês:

Pemphigus
Skin diseases, Vesiculobullous
Pemphigoid, Bullous

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Renata Ferreira Magalhães [Orientador]
Andrea Fernandes Eloy da Costa França
Samira Yarak

Data de defesa: 06-12-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

FOLHA DE APROVAÇÃO

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LORENA VISENTAINER

ORIENTADOR: RENATA FERREIRA MAGALHÃES

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. RENATA FERREIRA MAGALHÃES
2. PROFA. DRA. ANDRÉA FERNANDES ELOY DA FRANÇA COSTA
3. PROFA. DRA. SAMIRA YARAK

Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 06/12/2018

RESUMO

Fundamentos: As doenças bolhosas autoimunes são verdadeiros desafios diagnósticos e terapêutico. Desde a introdução da corticoterapia, houve importante redução da taxa de mortalidade. No entanto, há muitos efeitos colaterais relacionados ao uso crônico dessa terapia, que podem ser reduzidos com a associação de agentes chamados de poupadores de corticosteroides. Apesar de toda terapêutica disponível, não dispúnhamos de protocolos nacionais para condução dessas dermatoses, sendo que os *guidelines* internacionais nem sempre são aplicáveis à realidade dos serviços dermatológicos brasileiros. **Objetivo:** o objetivo desse trabalho foi a elaboração e validação de um protocolo assistencial para tratamento de pênfigo vulgar e foliáceo e penfigoide bolhoso. **Métodos:** O trabalho foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa, duas revisões sistemáticas utilizando bases de dados eletrônicas e portais de busca foram realizadas, segundo a recomendação PRISMA. A primeira revisão foi sobre pênfigo foliáceo e vulgar e a segunda sobre penfigoide bolhoso. Apenas artigos dos últimos cinco anos, relacionados à terapêutica foram selecionados. Na segunda etapa do trabalho, foi desenvolvido um modelo de protocolo assistencial a partir dos níveis de evidências e graus de recomendações das terapêuticas levantadas na etapa anterior. Para validação, esse protocolo foi enviado a sete dermatologistas, com ampla experiência em doenças bolhosas, pertencentes a quatro Universidades do estado de São Paulo, que deveriam escolher se concordavam, discordavam ou eram indiferentes a cada item. **Resultados:** A análise estatística das respostas teve como objetivo avaliar a concordância dos itens entre os avaliadores. Para isso, foram utilizados o índice de validade de conteúdo (*Content Validity Index – CVI*) e o teste de *Cochran*. A média do CVI foi 0,93, o que se traduz na alta concordância em relação aos itens propostos. O p-valor do teste de *Cochran* foi de 0,3177, que indicou não ter havido diferença estatisticamente significativa entre as respostas dos avaliadores. Portanto, todos os itens do protocolo foram mantidos. **Discussão e conclusão:** No Brasil, ainda há dificuldade de acesso rotineiro a alguns medicamentos, como por exemplo micofenolato e rituximabe, tanto pelo alto custo, quanto pela não regulamentação, sendo necessárias adequações na escolha terapêutica, que foram abordadas em nosso protocolo.

Palavras-chave: Pênfigo; pênfigo vulgar; pênfigo foliáceo; dermatoses bolhosas; doenças vesicobolhosas autoimune; fogo selvagem; penfigoide bolhoso.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune bullous diseases diagnostic and therapeutic are real challenges for dermatologist. Since the introduction of corticotherapy, there has been a significant reduction in the mortality rate. However, there are many side effects related to the chronic use of this therapy, which can be reduced with the association of agents called corticosteroid sparing agents. Despite all available therapy, we did not have national protocols for the management of these dermatoses, and international guidelines are not always applicable to the Brazilian reality. **Purpose:** The elaboration and validation of an assistance protocol for the treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus and bullous pemphigoid. **Methods:** It was divided into two stages. In the first step, two systematic reviews using electronic databases and search portals were performed according to the PRISMA recommendation. The first review was on pemphigus foliaceus and vulgaris and the second on pemphigoid bullous. Only articles of the last five years related to therapy were selected. In the second stage of the study, a model of care protocol was developed based on the levels of evidence and degrees of recommendations of the therapies raised in the previous stage. For validation, this protocol was sent to seven dermatologists with extensive experience in bullous diseases, belonging to four universities in the state of São Paulo, who should choose whether they agreed, disagreed or were indifferent to each item. **Results:** The statistical analysis of the answers had as objective to evaluate the agreement of the items among the evaluators. For this, the Content Validity Index (CVI) and the Cochran test were used. The mean CVI was 0.93, which translates into the high agreement in relation to the proposed items. The p-value of the Cochran test was 0.3177, which indicated that there was no statistically significant difference between the respondents' answers. Therefore, all items of the protocol were retained. **Discussion and conclusion:** In Brazil, there is still difficulty in routine access to some medications, such as mycophenolate and rituximab, both due to high cost and non-regulation, and adjustments in the therapeutic choice are required, which were addressed in our protocol.

Key words: Pemphigus; pemphigus vulgaris; pemphigus foliaceus; bullous skin disease; autoimmune vesiculobullous disease; fogo selvagem; bullous pemphigoid.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Relação das medicações disponíveis para tratamento dos pênfigos de acordo com nível de evidência e grau de recomendação

Tabela 2: Relação das medicações disponíveis para tratamento do penfigoide bolhoso de acordo com nível de evidência e grau de recomendação

Tabela 3. Respostas e avaliação de acordo com o CVI

Tabela 4. Frequências e avaliação concordância geral (teste de Cochran)

Figura 1. Fluxograma de tratamento para pênfigos

Figure 1. Flowchart for treatment of pemphigus

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2. Objetivos	13
3. Metodologia	14
4. Resultados.....	17
5. Análise estatística.....	37
6. Discussão.....	39
7. Conclusão.....	42
8. Referências.....	43
9. Apêndices.....	49
10. Anexos.....	79

1. INTRODUÇÃO

As dermatoses bolhosas são verdadeiros desafios diagnóstico e terapêutico para o profissional médico, especialmente os dermatologistas. Apesar de pouco comuns na população geral, o número de casos se apresenta maior quando se trata de um grande centro de referência como a UNICAMP.

1.1 PÊNFIGOS

A palavra pênfigo é originada de *pemphix*, que significa bolha em grego. Pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF) são formas clássicas de pênfigo. PV e PF são doenças bolhosas crônicas, envolvendo autoanticorpos IgG que têm como alvo proteínas encontradas na superfície celular dos queratinócitos (desmossomos), que fazem parte do complexo de adesão intercelular.^{1,2,3}

Essas moléculas proteicas são denominadas desmogleína 1 (Dsg1) e desmogleína 3 (Dsg3) e pertencem à superfamília das caderinas envolvidas na adesão célula-célula. Esses autoanticorpos causam perda da adesão intercelular, criando uma bolha intraepidérmica que histologicamente é chamada de acantólise.^{2,4,5}

Pacientes com pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo têm autoanticorpos IgG contra desmogleína 3 e desmogleína 1, respectivamente. Autoanticorpos anti-Dsg 1 e Dsg 3 são encontrados quando lesões cutâneas e mucosas estão presentes no PV. Todos os pacientes com PV apresentam envolvimento da membrana mucosa e mais da metade apresenta lesões cutâneas. A formação da bolha ocorre logo acima da camada de células basais, as bolhas se desenvolvem dentro da porção mais profunda da epiderme clinicamente vista como bolhas flácidas. No pênfigo foliáceo há apenas acometimento cutâneo sem lesões mucosas, e as cisões ocorrem na porção superficial da epiderme, logo abaixo da camada córnea. Dessa forma, as bolhas podem não ser flagradas, sendo visualizadas exulcerações e crostas.^{1,6,7,8}

Existem exames complementares que servem de auxílio para dizer se a doença está em atividade que são a imunofluorescência indireta (IFI) e o

ELISA. A imunofluorescência indireta serve para detectar a presença de autoanticorpos circulantes no soro do paciente.^{9,10,11} Nessa técnica, o soro do paciente é diluído numa solução salina tamponada (TBS) e incubadas em pele normal humana (prepúcio, pálpebra ou mama) ou esôfago de macaco. São adicionados conjugados anti-IgG, anti-IgA e anti-IgM, as lâminas são lavadas e montadas em glicerina tamponada. A leitura é realizada em microscópio de epiluminescência e pode ser qualitativa ou quantitativa. A técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) é capaz de produzir Dsg1 e Dsg3 recombinantes, expressas em baculovírus, foi introduzida em 1997 para uso nos pênfigos, porém atualmente a técnica foi expandida para uso em outras dermatoses bolhosas como no penfigoide bolhoso (BP180).^{12,13,14,15}

A histologia do PF revela bolha intraepidérmica subcórnea, com acantólise e imunofluorescência direta demonstra depósitos intercelulares de IgG e C3. Na histologia do PV nota-se bolha acantolítica intraepidérmica suprabasal e na imunofluorescência direta, há depósitos de IgG intercelular na epiderme.^{1,2}

Desde a introdução da corticoterapia na década de 1950, a taxa de mortalidade do PV reduziu para menos de 10% dos acometidos. No entanto, devido à cronicidade da doença, há um amplo espectro de efeitos colaterais relacionados à terapia prolongada com corticosteroides. Assim, a maioria das mortes relacionadas ao pênfigo hoje ocorre devido a efeitos adversos do tratamento. Agentes imunossupressores como a azatioprina (AZA), metotrexate (MTX), micofenolato mofetil (MMF) e ciclofosfamida são frequentemente utilizados por serem considerados poupadores de corticosteroides e, dessa forma podem reduzir os efeitos colaterais relacionados à corticoterapia. Mais recentemente, altas doses de imunoglobulina intravenosa (IGIV), que não é imunossupressora e o rituximabe foram adicionadas à terapêutica.^{16,17,18,19,20,21}

1.2 PENFIGOIDE BOLHOSO

Penfigoide significa forma de bolha, palavra de origem grega (*pemphix*, bolha; *eidos*, forma). Penfigoide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune com formação de bolhas subepidérmicas mais comum. Acomete

principalmente pacientes idosos e pode ser subdiagnosticado quando se apresenta de forma atípica, como eritema polimorfo *like*.^{22,23,24}

No PB, há formação de autoanticorpos contra dois antígenos principais que estão presentes nos hemidesmosomos na zona da membrana basal (ZMB): o antígeno 180 (BP180, BPAG2 ou colágeno XVII) e o antígeno 230 (BP230 ou BPAG1).²⁵

O PB pode ser induzido por drogas, como diuréticos, analgésicos, antibióticos, etc. Normalmente há melhora após suspensão da droga. Foram descritas associações com inúmeras doenças. Encontram-se entre as doenças relacionadas com PB: inflamatórias (psoríase e líquen plano), autoimunes (artrite reumatoide, tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso, dermatomiosite e trombocitopenia autoimune), doenças neurológicas (doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Shy-Drager e esclerose múltipla).^{23,24,26}

Existe uma fase inicial da doença que pode ser polimórfica, apresentando um prurido importante que pode persistir por semanas e ser a única forma de apresentação. Após, pode haver surgimento de vesículas ou bolhas tensas juntamente a placas elevadas bem delimitadas, que podem ter formato anular. Existem variantes clínicas incomuns do PB: gestacional, disidrosiforme, pré-tibial, nodular, vesicular (apresentação semelhantes à dermatite herpetiforme), eczematosas, eritrodérmicas e líquen plano.^{23,24}

Para realizar o diagnóstico de PB deve-se fazer uma avaliação clínica, histopatológica e imunológica. Autores sugerem que a presença de três de quatro critérios sugere o diagnóstico de PB: idade maior que 70 anos, ausência de cicatrizes atróficas, ausência de acometimento de mucosas e não haver predominância das lesões na cabeça e pescoço. À histologia pode-se notar, em fases iniciais, vesículas subepidérmicas com espongiose eosinofílica. Na fase bolhosa, observa-se fenda subepidérmica, com inflamatório dérmico composto de eosinófilos e células mononucleares. A imunofluorescência direta da pele perilesional demonstra depósito de IgG (principalmente IgG4 e Ig1) e/ ou C3 linear e contínuo na ZMB.^{23,25}

Salt-split-skin é uma técnica para realização de imunofluorescência indireta, que permite a indução da clivagem da ZMB da pele normal humana,

utilizada como substrato. A pele normal é colocada em solução salina por 72 horas. O lado epidérmico contém parte dos antígenos associados ao hemidesmossomo onde se depositará os anticorpos no PB. Na maioria dos casos, pode haver depósito de IgG em ambos os lados da clivagem, isso ocorre devido à localização dos antígenos que estão presentes no hemidesmossomo (BPAG1) ou na região da lâmina lúcida (BPAG2).²² Esse exame auxilia na diferenciação de PB com outros tipos de dermatose bolhosa subepidérmica, como a epidermólise bolhosa adquirida.

A escolha do tratamento dependerá da extensão do quadro. Para os casos mais graves, a corticoterapia sistêmica está bem indicada. A primeira linha terapêutica para os casos leves de penfigoide são os corticoides tópicos potentes.²⁷ Medicamentos poupadores de corticosteroides como azatioprina, metotrexate, micofenolato, ciclofosfamida, rituximabe podem ser utilizados em casos refratários ou não respondedores.²⁸ A combinação de tetraciclina e nicotinamida pode ser tentada como alternativa aos corticosteroides quando esses forem contraindicados. A dapsona pode ser utilizada principalmente quando houver acometimento de mucosas.^{24,25}

2. OBJETIVOS

2.1 Realização de revisão sistemática sobre pênfigos vulgar e foliáceo relacionada a tratamentos medicamentosos atuais;

2.2 Realização de revisão sistemática sobre penfigoide bolhoso relacionada a tratamentos medicamentosos atuais;

2.3 Desenvolvimento de protocolo de dermatoses bolhosas autoimunes (pênfigos e penfigoide bolhoso);

2.4 Validação do protocolo de dermatoses bolhosas (pênfigos e penfigoide bolhoso) por meio de resposta a um questionário e análise estatística de concordância.

2.5 Disponibilização do protocolo em endereços eletrônicos de divulgação de acesso intra-hospitalar (*Intranet*);

2.6 Publicação das revisões elaboradas em revistas ou jornais.

3. METODOLOGIA

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e obtida a aprovação. O trabalho elaborado foi dividido em duas etapas.

3.1 Etapa 1

Foram identificadas publicações em inglês de pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo nos últimos cinco anos por buscas em bases de dados eletrônicas e portais de busca, incluindo PubMed, Cochrane, EMBASE, BIREME, Scopus e *Web of Science*, em setembro de 2017, segundo a recomendação PRISMA. As palavras-chave utilizadas foram pesquisadas por termos do MESH e incluíram *pemphigus*, *pemphigus vulgaris*, *pemphigus foliaceus*, *autoimmune vesiculobullous disease and bullous skin disease*. Um total de 1021 artigos, incluindo relatos de casos, estudos clínicos, ensaios clínicos, *guidelines*, revisões sistemáticas e metanálises foram revisados por três especialistas que selecionaram as publicações a partir dos títulos que fossem relacionados ao tratamento. Foram selecionados 42 artigos. O texto completo dos trabalhos identificados foi obtido e foi realizada leitura na íntegra. Apenas revisões sistemáticas com ou sem metanálise e *guidelines* relacionados **ao tratamento** de PV e / ou PF foram eleitas, totalizando 8 publicações incluindo 6 revisões e 2 *guidelines*. As revisões sistemáticas relacionadas com apenas uma terapêutica foram excluídas.

Da mesma forma, publicações relacionadas ao pênfigoide bolhoso nas mesmas condições citadas anteriormente foram levantadas, totalizando 1036 artigos. Desses, foram selecionados os artigos de acordo com os títulos que abordassem tratamento de pênfigoide bolhoso. Um total de 35 artigos foram escolhidos para leitura na íntegra. Desses, foram excluídos os artigos que abordassem uma única terapia e selecionados 4 artigos de revisão como consenso entre os pesquisadores. Foram utilizadas palavras chaves do *Mesh Terms* como *Pemphigoids* ou *Bullous pemphigoid*.

Foi utilizada a metodologia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Resultados) de forma adaptada, em que “P” equivale a doença (PV e / ou PF

e penfigoide bolhoso), “I” são as possibilidades de tratamento, C é a comparação entre os artigos e O era a conclusão das publicações a respeito das terapêuticas.

3.2 Etapa 2

A partir dos níveis de evidências e graus de recomendação levantados na etapa de revisão de literatura, foi realizado um modelo de protocolo assistencial. Esse modelo de protocolo foi redigido em formato de questionário. O questionário, juntamente com um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram enviados por meio eletrônico a um grupo de juízes, que foram os participantes da pesquisa. Esse grupo foi composto por sete médicos dermatologistas de cinco centros médicos especializados do país, que tem ampla experiência no tratamento de doenças bolhosas. Os questionários foram respondidos e enviados junto com os TCLE assinados.

As respostas foram alocadas em tabelas e, juntamente com o serviço de estatística da FCM UNICAMP, avaliadas estatisticamente. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%). Para avaliação da concordância dos itens entre os juízes foram utilizados o índice de validade de conteúdo (*Content Validity Index – CVI*)²⁹ e o teste de *Cochran*³⁰. O índice de validade de conteúdo (IVC) mede a proporção de juízes que estão em concordância sobre os itens do instrumento. Permite analisar cada item individualmente e depois o instrumento como um todo.

Os cálculos envolvem a média das proporções dos itens considerados relevantes pelos juízes, a média dos valores dos itens calculados separadamente, isto é, soma-se todos os IVC calculados separadamente e divide-se pelo número de itens considerados na avaliação e a divisão do número total de itens considerados como relevantes pelos juízes pelo número total de itens. S-CVI/UA (*scale-level content validity index, universal agreement calculation method*) é a proporção de itens relevantes para todos os juízes pelo total de itens. Para seis ou mais juízes recomenda-se uma taxa não inferior a 0,78. O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%. O Teste de Cochran: avalia a homogeneidade entre as variâncias, isto é, o quanto foi homogêneo a escolha discordante entre os juízes.

Para análise estatística foram utilizados os seguintes programas computacionais: The *SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. *SAS Institute Inc*, 2002-2008, Cary, NC, USA.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados da primeira etapa:

4.1.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE PÊNFIGOS VULGAR E FOLIÁCEO

O principal objetivo do tratamento do pênfigo é obter controle e cicatrização das bolhas na pele e / ou lesões mucosas, bem como minimizar, tanto quanto possível, efeitos colaterais decorrentes do tratamento. É necessário garantir a interrupção do surgimento de novas lesões ou bolhas e a remissão com corticóide em doses baixas, preferencialmente $\leq 0,2$ mg / kg / dia.^{7,31} Outros objetivos do tratamento são prevenir as recorrências e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

De acordo com o *guideline* japonês⁷, o tratamento do pênfigo pode ser dividido em terapia inicial e terapia de manutenção, quando deve ser desenvolvido o plano de tratamento. Considera-se terapia inicial, o período até que a doença seja controlada, que deve durar 2-4 semanas após o início da terapia.

Tratamento local

Injeções intralesionais de corticosteroides (acetonido de triancinolona) são indicadas quando o paciente apresenta apenas algumas lesões da mucosa oral, lábios e pele. O tratamento tópico com corticosteroide de alta potência (clobetasol) ou inibidores da calcineurina pode ser usado em combinação com a terapia sistêmica.

Corticosteroides sistêmicos

Desde a sua aprovação na década de 1950, os corticosteroides têm sido o tratamento padrão do pênfigo. Os corticosteroides têm potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores que afetam a função leucocitária e fatores humorais levando à diminuição da produção de autoanticorpos. A prednisona é o corticosteroide mais comumente utilizado.^{11,12,32,34}

Embora os glicocorticoides sejam a base do tratamento do pênfigo, a dose ideal e o regime de corticosteroides sistêmicos ainda não são conhecidos. Há dois ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam diferentes regimes de glicocorticoides. Um ensaio falhou em mostrar a superioridade de dose alta (120-150 mg / d) em relação a dose baixa (45-60 mg / d) de prednisolona.^{1,34} Outro pequeno ensaio descobriu que não há efeito benéfico na resposta completa (CR) ou taxas de recaída, nas taxas de suspensão devido a efeitos adversos e morte com a adição de pulsoterapia com dexametasona.³²

Uma dose inicial de 1 mg/kg/dia é proposta como eficaz pela maioria dos autores e nenhum benefício na resposta clínica foi observado quando se utilizou dose inicial alta (2 mg / kg / dia).^{1,12,33,35} O *guideline* europeu⁷ sugere como tratamento de primeira linha prednisona de 0,5 mg a 1,5 mg/kg/dia e se o controle inicial do PV não for alcançado dentro de 2 semanas, uma dose maior de até 2 mg/kg ou uso concomitante de imunossupressores são opções. O controle do PF geralmente requer doses menores que o PV.

A corticoterapia sistêmica pode ser combinada com adjuvantes imunossupressores no início da terapia, quando um tratamento prolongado é esperado ou quando o aumento dos riscos de uso de esteroides for previsto.⁷ A maioria concorda que os pulsos de corticosteroides orais não parecem ter benefícios adicionais além da combinação de prednisona.

Pulsoterapia: não há consenso sobre pulso de corticoide isolado ou em combinação com outra medicação. Alguns estudos mostraram que não há efeito benéfico do pulso de dexametasona na resposta completa ou taxas de recaída, suspensão devido a eventos adversos e morte. O protocolo japonês⁴ recomenda pulsoterapia para suprimir a atividade da doença em casos graves. A diretriz européia⁷ não recomenda os pulsos de corticosteroides como terapia de primeira linha. Portanto, a pulsoterapia deve ser reservada para casos graves ou refratários. As doses recomendadas de metilprednisolona são de 500 mg a 1 g / dia, durante um período de 2-3 horas por infusão gota a gota, administradas em 3 dias consecutivos.

São relatados como efeitos adversos sintomas *cushingoides*, diabetes melito, osteoporose, hipertensão, insônia, sintomas gastrintestinais, ganho de

peso, candidíase, tuberculose, alteração de humor, alteração de enzimas hepática, infecção fúngica e viral, fadiga, psicose aguda, hiperglicemia, distúrbios hidroeletrólíticos, hipocalcemia, acidose, hipercalemia, flebite, herpes simples, hiperlipidemia, aplasia de medula óssea, catarata e miopatia.⁸

Adjuvantes de primeira linha

Azatioprina (AZA)

A AZA é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA como um imunossupressor para prevenir a rejeição de transplantes renais e artrite reumatóide.

A AZA é um inibidor da síntese de purinas que inibe a síntese de DNA, RNA e proteínas na proliferação de células B e T. 40 Também interfere no metabolismo celular e na mitose.^{2,27}

A azatioprina combinada com corticosteroides apresentou um efeito poupador de esteroides em comparação com a prednisolona oral isolada.¹ As taxas de resposta completa associada à azatioprina, o tempo até o controle da doença, a taxa de suspensão devido a efeitos adversos e a taxa de morte foram semelhantes às dos glicocorticoides orais isolados.^{1,36}

De acordo com o *guideline* europeu⁷, os adjuvantes de primeira linha são AZA e micofenolato de mofetil.

A dose de 1 a 3 mg/kg/dia é preconizada pela maioria, com uma dose inicial de 50 mg/dia na primeira semana e, se não houver reações adversas, aumentar para a dose desejada.

Micofenolato de mofetil (MMF)

O MMF é citotóxico para linfócitos B e T envolvidos na produção de autoanticorpos. Portanto, suprime a formação de anticorpos devido à sua ação

inibitória seletiva sobre a desidrogenase de monofosfato de inosina. Os efeitos adversos mais comuns são sintomas gastrintestinais. Após a administração oral, o MMF é transformado no metabolito ativo ácido micofenólico (AMF). O AMF inibe a desidrogenase do monofosfato de inosina e, portanto, inibe a síntese da via de novo nas células T e B, o que resulta na inibição da proliferação dessas células.²

A diretriz japonesa recomenda a terapia concomitante com corticosteróides em casos de pênfigo refratário resistentes à monoterapia com esteróides ou à terapia combinada com outros imunossupressores. Um estudo multicêntrico que comparou a metilprednisolona oral com a AZA ou o MMF para o tratamento do pênfigo constatou que ambos os regimes proporcionaram excelente controle da doença.¹

Estudos mostraram que o MMF diminuiu a dose de esteroides, mas o efeito não foi tão forte quanto o observado com a azatioprina.^{1,37}

De acordo com uma revisão sistemática e metanálise, os dados até o momento são insuficientes para determinar se o AZA ou o MMF é o agente mais efetivo.¹ Portanto, o *guideline* europeu⁷ propôs o MMF (2 g / dia) como adjuvante de primeira linha, bem como a AZA. Uma dose inicial de 1 cápsula por dia (500mg) pode ser usada e aumentando a dose diária por semana até a dose final de 2g / dia para evitar efeitos gastrintestinais.⁷

Adjuvantes de segunda linha

Metotrexato (MTX)

O metotrexato é aprovado para psoríase e artrite reumatoide pela FDA. Inibe o metabolismo do ácido fólico pela inibição da diidrofolato redutase, que permite a síntese do tetrahidrofolato. Também é usado como agente quimioterápico e imunossupressor. Como o ácido fólico é necessário para o crescimento e replicação celular, o MTX é eficaz contra o crescimento de células malignas.

Estudos concluem que o MTX pode ser usado como terapia combinada com glicocorticoides e pode ser útil em casos resistentes à monoterapia com esteroides e no tratamento de recidivas. Uma dose de 12,5 mg/semana a 17,5 mg/semana é normalmente utilizada.^{4,38}

Ciclosporina (CYA)

De acordo com alguns estudos, o efeito da CYA nas taxas de remissão, controle da doença, recaída, suspensão devido a eventos adversos e morte parece não ser superior ao dos esteroides orais combinados com a ciclofosfamida.^{1,4,36,39}

Os pesquisadores concluíram que a CYA é útil no tratamento do pênfigo recorrente e talvez haja evidência de que o tempo para alcançar a remissão possa ser mais curto que a monoterapia com esteroides.⁴

Dapsona (DDS)

Há poucos ensaios utilizando dapsona como terapia adjuvante. Em 2008, um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego mostrou que em associação com glicocorticoide permite a possibilidade de redução da dose do corticoide, embora não tenha significância estatística.^{7,16}

Uma dose de 100 mg / dia ou até $\leq 1,5$ mg / kg / dia pode ser usada.⁷

Ciclofosfamida

Seis estudos descobriram um efeito poupador de esteroides em comparação com os glicocorticoides orais isolados e os glicocorticoides orais com o MMF adjuvante.^{19,20,21,37,39,40} No entanto, esse efeito foi menor do que o da AZA. A ciclofosfamida deve ser testada em pacientes resistentes ao tratamento com imunossuppressores, como AZA e ciclosporina.

A ciclofosfamida é utilizada como adjuvante de segunda linha 500 mg endovenosa ou via oral a 2 mg/kg/dia.^{7,41,42}

Imunoglobulina Intravenosa (IgIV)

As IgIV são obtidas de um *pool* de plasma de milhares de doadores.^{2,12,43} Essas imunoglobulinas podem neutralizar e diminuir a produção de autoanticorpos circulantes do pênfigo sem afetar o nível de anticorpos “normais”.⁴⁰ A IgIV demonstrou diminuir os níveis de IL-1 em pacientes com PV e também participar na modulação do sistema imunológico.^{3,6}

Devido às múltiplas ações e benefícios relatados da IgIV, é considerado um dos agentes mais seguros disponíveis e tornou-se um candidato promissor para o tratamento da PV. No entanto, ensaios clínicos randomizados usando IgIV em PV são limitados. Complicações como dispneia, taquicardia e dor abdominal estão relacionadas. A meningite asséptica é um efeito colateral raro, mas importante, que deve ser lembrado quando o paciente referir dor de cabeça. O tempo para agir é longo e é necessária uma infraestrutura adequada.^{2,12}

Uma recente revisão sistemática e metanálise mostrou que a IgIV foi o único adjuvante que aumentou o controle da doença em comparação com glicocorticoides isoladamente.^{1,3} Um estudo demonstrou que a IgIV quando combinada com corticosteroides induziu melhora clínica em mais da metade dos pacientes.^{3,10}

Em 2009, um estudo randomizado japonês duplo-cego usando IgIV (400, 200 ou 0 mg/kg/d) para pênfigo mostrou que ambas as doses de 200 mg/kg/dia e 400 mg/kg/dia diminuem o Índice de Atividade de Pênfigo (área da pele, número de bolhas por dia e lesões da mucosa oral), no entanto, a atividade da doença e o escore ELISA foram significativamente menores no grupo de 400 mg.⁴

Esse estudo clínico confirmou a eficácia de um único ciclo de terapia com altas doses de IgIV (400mg/kg/dia durante 5 dias) e deve ser recomendado para pacientes com pênfigo resistente a esteróides.^{12,31}

Um curso de 2g/kg por ciclo é a recomendação padrão e deve ser administrado em cinco dias consecutivos. O tratamento geralmente é combinado com corticosteroides sistêmicos e adjuvantes imunossupressores.⁷

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que depleta as células B, usado primariamente para tratar malignidades de células B, mas é cada vez mais usado para uma variedade de doenças auto-imunes, incluindo pênfigo. O CD20 é uma glicoproteína especificamente expressa na membrana de células B maduras (mas não nas células plasmáticas) .^{1,8,12,13,40,42}

O rituximabe é aprovado pelo FDA para tratar linfoma não Hodgkin de células B e artrite reumatóide. O rituximabe foi usado como um tratamento promissor para o pênfigo desde 2002. (ref 29 do 1) Como é caro e os efeitos colaterais de longo prazo não são totalmente esclarecidos, o uso do rituximabe deve ser reservado para casos refratários ou com risco de vida.^{12,44,45,46}

Os efeitos colaterais do rituximabe são infecções sistêmicas, trombose venosa profunda, hipogamaglobulinemia a longo prazo e neutropenia.

O rituximabe pode induzir uma remissão clínica de longo prazo com baixa dose de prednisona ou ausência de tratamento, como foi demonstrado em um estudo de acompanhamento de 6 anos. Pacientes em remissão completa tinham uma perda específica de células B específicas de anti-desmogleína e tinham uma maior proporção de células B *naïve* e de transição que secretavam IL-10 do que aquelas com remissão incompleta.^{12,47}

Devido aos novos dados sobre o rituximabe que induzem uma prolongada reintrodução de células *naïve* que produzem uma versão modificada do repertório inicial de células B, o rituximabe está se tornando uma segunda terapia ou mesmo de primeira linha.¹² Estudos mostraram que a administração de um único ciclo de rituximabe pode ser eficaz no tratamento do pênfigo refratário, mas também tem sido associado a reações adversas graves, por isso deve ser usado em casos extremamente refratários.^{4,46} No entanto, são necessários maiores ensaios clínicos randomizados para avaliar melhor o uso de rituximabe em PV.

A combinação de rituximabe com IgIV mostrou uma resposta clínica dramática com cicatrização completa das lesões e rápida diminuição dos níveis de autoanticorpos, que permaneceram indetectáveis por mais de dois anos.^{15,44}

Um ensaio clínico randomizado que comparou o uso de duas doses de rituximabe (500 a cada duas semanas e 1.000 mg duas vezes por semana) não mostrou diferença nas taxas de resposta completa, recaída, suspensão devido a eventos adversos ou dose cumulativa de glicocorticoides. Entretanto, alta dose de rituximabe foi relacionada com menor dose cumulativa de AZA como terapia adjuvante.^{1,48}

Embora existam estudos que demonstrem eficácia e um perfil de segurança do rituximabe, o protocolo de dosagem ideal ainda é incerto. Na prática, as dosagens seguem o protocolo da artrite reumatoide (1000mg x 2, com 15 dias de intervalo) ou o protocolo do linfoma (375 mg/m² de área de superfície corporal por infusão lenta - 4 a 6 horas - semanalmente por quatro semanas). Normalmente uma baixa dose de glicocorticoides e imunossupressores é necessária para o manejo subsequente.^{4,12,13,44,46,47,49}

Outros tratamentos intervencionistas e de suporte:

Plasmaférese

O efeito sobre o controle da doença, recaída e suspensão devido a eventos adversos em pacientes com pênfigo ainda é incerto.⁴ Foi introduzido em 1978 para pacientes com pênfigo e pode ser usado para exacerbação grave do pênfigo na gravidez, já que essa intervenção pode reduzir a incidência de pênfigo, risco de pênfigo intrauterino ou neonatal.¹³

Imunoadsorção (IA)

IA é uma opção ao tratamento para os pacientes que não responderam ao tratamento de primeira linha com glicocorticoides com MMF ou AZA. É mais eficaz em combinação com outros imunossupressores.

A imunoadsorção oferece uma abordagem mais específica do que a plasmaférese, porque o plasma do paciente é passado através de um adsorvente com afinidade para Ig (IgG e complexos imunes). Não requer reconstituição com plasma fresco congelado ou albumina humana. IA pode ser eficaz em pacientes graves e refratários. Em 2007, recomendações para o uso de IA no tratamento de doença bolhosa autoimune foram publicadas por um grupo de especialistas^{40,44}. Os autores recomendaram: a IA pode ser realizada como tratamento de primeira linha em pênfigos e epidermólise bolhosa adquirida com doença aguda e grave. Doença grave foi definida como envolvimento maior de 30% da superfície corporal, ou maior de 25% das membranas mucosas orais ou genitais ou envolvimento de conjuntiva ou esôfago. Para os outros casos, a IA deve ser usada apenas para pacientes refratários em terapia por mais de 3 meses usando pelo menos duas terapias imunossupressoras.^{12,50}

Recomenda-se a terapia com corticosteroides combinados com adjuvantes como MMF ou AZA durante o uso da IA. Em 2010, os autores concluíram que a IA parece ser uma terapia adjuvante eficaz e relativamente segura para doenças bolhosas autoimunes graves ou resistentes. Estudos recomendaram IA em 3 ou 4 dias consecutivos e ciclos adicionais após 3 ou 4 semanas e depois semanalmente até a cura de 90% das lesões e autoanticorpos diminuindo para 10% dos níveis normais.^{7,12,38} A incidência de terapias adversas é relativamente baixa, e foi relatada trombose venosa profunda, hipotensão, bradicardia.^{8,13}

As contraindicações a esse uso são infecções sistêmicas graves, doenças cardiovasculares graves, hipersensibilidade a componentes da imunoadsorção, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e doenças hemorrágicas extensas.^{4,13}

Tabela 1. Relação das medicações disponíveis para tratamento dos pênfigos de acordo com nível de evidência e grau de recomendação

Opções terapêuticas (PÊNFIGOS)	Dose/ tempo de tratamento	Nível de evidência	Grau de recomendação
Corticosteroides sistêmicos			
Predniso(lo)na	0,5 – 1,5mg/kg/d	1A	A
Pulsoterapia: Metilprednisolona	500mg – 1000mg/d IV por 3 dias	4	C
ADJUVANTES:			
Corticosteroides tópicos	Propionato de Globetasol 0,05%	1	A
Adjuvantes de primeira linha			
Azatioprina	1-3 mg/kg/d	1B	A
Micofenolato de mofetil	2 g/d	1B	A
Adjuvantes de segunda linha			
Rituximabe	375 mg/m ² /sem por 4 semanas	2B	B
Ciclofosfamida	2 mg/kg/d	2B	B
Ciclosporina	3-5 mg/kg/d	2B	B
Dapsona	100-200 mg/d	2C	B
Metotrexate	15-20 mg/sem	4	C
Doxiciclina	200 mg/d	4	C
Imunoglobulina intravenosa	400 mg/kg/d por 5 dias	1B	A
Plasmapheresis		1C	A
Omalizumabe		4	C

4.1.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE PENFIGOIDE BOLHOSO

O corticoide tópico é a primeira escolha de tratamento para o penfigoide bolhoso, em casos não graves/ extensos, sendo utilizado como adjuvante nesses casos. Pode-se optar pela escolha do clobetasol 0,05% em veículo de pomada ou creme. A recomendação é de 30 a 40 gramas ao dia em duas aplicações, em todo corpo, áreas afetadas e não afetadas, em caso de doença extensa. Deve-se poupar a face. Em situações de doença localizada, recomenda-se aplicar 20 gramas ao dia nas lesões. Se o peso do paciente for menor que 45 quilos, não se deve ultrapassar a quantidade de 20 gramas ao dia. Após 15 dias do controle da doença, deve-se reduzir progressivamente. Se não houver obtenção do controle em uma a três semanas, deve-se aumentar a dose para 40 gramas ao dia. A manutenção inicia após 4 meses do controle da doença e pode ser feita com redução da dose para 10 gramas ao dia por oito meses, com interrupção após. Caso haja recidiva, o tratamento deve ser reiniciado com a dose inicial.^{22,23,24,51}

Corticosteroides sistêmicos são a primeira escolha em casos extensos ou graves, a dose de escolha sugerida é 1 mg/kg/dia, porém alguns autores recomendam uma dose menor de 0,5 a 0,75 mg/kg/dia. A redução da dose deve ser iniciada após 15 dias do controle da doença. A corticoterapia deve ser reduzida até alcance da dose mínima necessária para o controle e a manutenção pode ser feita com 0,1 mg por quilo por dia por quatro a seis meses após a introdução do tratamento. Se o paciente obtiver completa remissão após 3-6 meses, o tratamento pode ser interrompido. Se houver recaída durante a diminuição da dose, o tratamento deve ser voltado para a dose inicial.^{22,23,24,52,53,54}

As medicações de segunda escolha na doença localizada são a tetraciclina em conjunto com a nicotinamida, ambas na dose de dois gramas por dia; a dapsona na dose de 200 mg por dia e os imunomoduladores tópicos como tacrolimus e pimecrolimus.^{23,26}

A associação de outros imunossupressores é polêmica, uma vez que não se encontrou superioridade em estudos controlados, sendo maiores as complicações. As drogas mais utilizadas como poupadores de corticoide são: o metotrexate a partir de 15 mg por semana, a azatioprina na dose de 1 a 3

mg/kg/dia e o micofenolato mofetil 2 g/dia. Outras drogas utilizadas são a ciclosporina 3 a 5 mg/kg/dia e o clorambucil.^{22,23,55}

Como terceira escolha, usadas em combinação ou isoladas, estão a imunoglobulina intravenosa, a imunoabsorção, a plasmaférese, o rituximabe, entre outros (Tabela 2).^{23,55,56}

Tabela 2. Relação das medicações disponíveis para tratamento do penfigoide bolhoso de acordo com nível de evidência e grau de recomendação

Opções terapêuticas (PENFIGOIDE BOLHOSO)	Dose/tempo de tratamento	Nível evidência	Grau de recomendação
Corticoide tópico (primeira escolha em casos leves)	Clobetasol 0,05% (creme ou pomada) 30-40 g/d 20 g/d nas lesões se doença localizada 20 g/d se peso < 45kg	1B	A
Corticoide sistêmico:			
Prednisona	1mg/kg/d 0,5-0,75mg/kg/d	1B 5	A D
Segunda escolha nas doenças localizadas:			
Tetraciclina + nicotinamida	2 g/ d de oxitetraciclina + 2g/d de nicotinamida	2B	B
Doxicilina	200mg/d	2B	B
Dapsona	Mínimo de 1,5mg/kg/d (100-200mg/d)	3B	B
Imunomodulador tópico (tacrolimus)		4	C
Adjuvantes doença			
generalizada:	A partir de 15mg/sem IM ou SC	3B	B
Metotrexate	1-3 mg/kg/d	1C	A
Azatioprina (adjuvante)	2g/d	2B	B
Micofenolato (adjuvante)	3-5mg/kg/d	5	D
Ciclosporina	2-4mg/d	3B	B
Clorambucil			
Terceira escolha: (combinação ou introdução):			
IgIV	200-400 mg/kg/d por 5 dias	3B	B
Imunoabsorção		4	C
Plasmaferese		1	A
Rituximabe		4	C
Omalizumabe		4	C
Ciclosfosfamida		3B	B

4.2 Resultados da segunda etapa

O questionário enviado aos *experts* continha 10 questões, algumas divididas em subitens, totalizando 20 afirmativas. As alternativas correspondentes a cada afirmativa foram divididas em *a*, *b* e *c*, isto é, concordo, discordo e indiferente, respectivamente. Os itens 4.1 a 4.6 e 5.1 a 5.5 correspondem as alternativas que abordam os pênfigos e penfigoide bolhoso, respectivamente.

4.2.1 Item 1: O diagnóstico das doenças bolhosas deve se basear na história clínica, exame físico e exames complementares: anatomopatológico e imunofluorescência direta.

4.2.2 Item 2: Deve-se proceder solicitação de exames complementares para auxiliar na avaliação de gravidade do paciente com doença bolhosa: hemograma completo, função renal, eletrólitos, função hepática, coagulograma, glicemia, sorologias e radiografia de tórax. Além disso, BetaHCG deve ser solicitado para mulheres em idade fértil.

4.2.3 Item 3: São considerados critérios de tratamento em regime de internação hospitalar: alteração de sinais vitais ou rebaixamento do nível de consciência, sinais de sepse, desidratação moderada a grave, acometimento de grande extensão de superfície corpórea, investigação de neoplasias ou outros desencadeantes.

Em relação aos itens 1, 2 e 3 que se referiam aos critérios diagnósticos, solicitação de exames laboratoriais e critérios para tratamento em regime hospitalar, houve concordância absoluta entre os juízes (CVI=1,0).

4.2.4 Item 4.1: A primeira escolha terapêutica para o tratamento dos pênfigos vulgar e foliáceo são os corticosteroides sistêmicos, prednisona na dose de 0,5 – 1 mg/kg/dia ou equivalente. (nível de evidência 1A e grau de recomendação A).

Esse item aborda a dose de escolha de corticosteroides para uso como primeira escolha no tratamento dos pênfigos e a concordância desse item foi de 86% (CVI=0,86). O participante discordante sugeriu a separação do tratamento dos pênfigos e com as doses de 0,5 mg/kg/dia para PF e 1 mg/kg/dia para PV.

4.2.5 Item 4.2: Como adjuvante de primeira escolha está a azatioprina, que pode ser introduzido após a observação da resposta à corticoterapia ou concomitantemente, a depender da avaliação de gravidade do paciente (dose de 1-3 mg/kg/dia), tendo efeito de medicação poupadora de corticoide (nível de evidência 1B e grau de recomendação A).

4.2.6 Item 4.3 Apesar da pulsoterapia não ter diferença estatística na literatura quando comparada ao uso da prednisona oral em relação à resposta completa, pode ser uma escolha quando paciente se apresenta grave (metilprednisolona 500-1000mg/dia por três dias). (nível de evidência 4 e grau de recomendação C).

4.2.7 Item 4.4 A literatura recomenda o micofenolato de mofetila como droga adjuvante de primeira escolha, com equivalência à azatioprina, além de menor tempo para obtenção de controle da doença quando comparado ao uso de corticosteroides isoladamente. Entretanto, existe uma dificuldade de acesso nacional à medicação para essa indicação. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A).

Os itens 4.2, 4.3 e 4.4 abordam indicações de pulsoterapia com corticosteroides endovenoso e primeira escolha de terapia adjuvante para pênfigos e tiveram concordância absoluta entre os participantes (CVI=1,0).

4.2.8 Item 4.4.1 Ciclofosfamida, metotrexato e dapsona podem ser terceira linha de associação terapêutica com a intenção de poupar corticoide, embora o nível de evidência seja baixo segundo a literatura. Pulso de ciclofosfamida pode ser opção para casos graves que não respondem ao corticoide.

4.2.9 Item 4.5 O rituximabe é utilizado como imunossupressor de segunda linha para pacientes refratários ou não respondedores aos adjuvantes de primeira linha, segundo guias internacionais. Porém existe dificuldade nacional de prescrição dessa medicação, visto que só existem protocolos de seu uso direcionado à artrite reumatoide e linfoma. (nível de evidência 2B e grau de recomendação B). Em casos específicos, graves e refratários a outros

tratamentos, sua indicação deve ser considerada no mesmo patamar da imunoglobulina.

Em relação ao item 4.4.1 que aborda a terceira linha de tratamento (adjuvante) para pênfigos, um participante foi indiferente à escolha dessa terapia (CVI=0,86). Da mesma forma no item 4.5, que aborda a escolha do rituximabe para pacientes não respondedores, um juiz optou pela escolha da alternativa c, por não ter experiência com o uso da medicação (CVI=0,86).

4.2.10 Item 4.6 A Imunoglobulina intravenosa (IgIV) pode ser usada como terceira linha de abordagem de casos graves que não responderam à corticoterapia e associações e pode ser considerada em casos de pacientes graves e sépticos, que não podem receber mais imunossupressão. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A)

O item 4.6 que abordou o uso da imunoglobulina endovenosa como terceira linha de tratamento para pacientes não respondedores ou pacientes graves que possuem contraindicação à terapia imunossupressora, foi equivalente em concordância entre todos os juízes (CVI=1,0).

4.2.11 Item 5.1 Em caso de doença leve e/ ou localizada de penfigoide bolhoso, a corticoterapia tópica pode ser utilizada como primeira escolha. Uma opção de corticoterapia tópica é o clobetasol creme ou pomada 0,05%. Segundo a literatura, uma dose de 30-40 g/dia pode ser aplicada em todo corpo, se doença extensa, nas áreas afetadas e não afetadas, poupando a face, em duas aplicações. Se doença localizada, 20 gramas/ dia pode ser utilizado nas lesões. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A).

O item 5.1, que abordou o uso de corticoterapia tópica como primeira escolha terapêutica no penfigoide bolhoso, teve concordância de 6 em sete juízes, sendo que um juiz foi indiferente a esse item (CVI=0,86).

4.2.12 Item 5.2 Se doença extensa, corticoterapia sistêmica deve ser introduzida. Dose de escolha 1mg/dia de prednisona. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A). Uma dose menor de 0,5 – 0,75 mg/kg/dia, para os

casos mais leves, pode ser considerada (nível de evidência 5 e grau de recomendação D).

O item 5.2, define que em casos mais graves de penfigoide bolhoso, a escolha de tratamento deveria ser corticosteroides sistêmicos, e ainda acrescenta diferentes doses de acordo com a gravidade do quadro. Um juiz discordou dessa alternativa, enquanto 6 juízes concordaram (CVI=0,86).

4.2.13 Item 5.3 A escolha de uma terapia adjuvante ou alternativa depende da disponibilidade, do custo, da experiência prática e da presença de contraindicações específicas. O uso de uma terapia imunossupressora/ imunomoduladora com efeito potencialmente poupador de corticosteroides deve ser considerado na presença de contraindicações para corticosteroides orais e de comorbidades (como diabetes, osteoporose grave, problemas cardiovasculares significativos). No entanto, não há evidências positivas que apoiem seu uso como um tratamento de primeira linha e, portanto, não são validados.

O item 5.3, o qual houve concordância entre todos os juízes, tratou das terapias adjuvantes no penfigoide bolhoso, referindo não haver dados na literatura que apoiem o benefício dessas medicações no tratamento do penfigoide (CVI=1,0).

4.2.14 Item 5.4 A tetraciclina, acompanhada ou não da nicotinamida pode ser utilizada como terapia de segunda escolha. Outras opções terapêuticas de segunda escolha são a doxiciclina (200mg/dia). (nível de evidência 2B e grau de recomendação B) e a dapsona (100-200 mg/dia) (nível de evidência 3B e grau de recomendação B).

O item 5.4 aborda a questão do uso de outras terapêuticas como tetraciclina em associação com nicotinamida, doxiciclina e dapsona como alternativa na abordagem do penfigoide bolhoso. Nessa questão um autor mostrou-se indiferente (CVI=0,86).

4.2.15 Item 5.5 Na doença generalizada, as medicações a seguir podem ser utilizadas como terapia adjuvante: azatioprina (1-3mg/kg/dia) (nível de evidência 1C e grau de recomendação A), micofenolato mofetil (2g/ dia) (nível de evidência 2B e grau de recomendação B), clorambucil (2-4 mg/dia) (nível de evidência 3B e grau de recomendação B) e a ciclosporina (3-5mg/kg/dia) (nível de evidência 5 e grau de recomendação D).

O item 5.5 oferece opções de tratamento utilizando a azatioprina, micofenolato mofetil, clorambucil e ciclosporina para casos de penfigoide bolhoso grave ou generalizado. Um participante foi indiferente à questão, os outros seis concordaram (CVI=0,86).

4.2.16 Item 6 É considerado controle da atividade de doença o momento em que novas lesões deixam de aparecer e antigas começam a curar. O momento em que novas lesões já deixaram de surgir e aproximadamente 80% das lesões antigas curaram, que é o final da fase de consolidação, após mínimo de duas semanas de tratamento, pode-se fazer redução da corticoterapia.

4.1.17 Item 7 Além dos aspectos clínicos, a imunofluorescência indireta auxilia na avaliação de controle da doença a partir da titulação de anticorpos. Titulação em queda pode ser uma forma de avaliar resposta positiva ao tratamento.

Em relação ao item 6, que aborda o momento que se deve considerar controle da doença para redução das medicações, houve um juiz que foi indiferente e argumentou que escolheu essa alternativa por achar que esse controle não deveria ser avaliado clinicamente, mas por exames laboratoriais com titulação a partir de imunofluorescência indireta (CVI=0,86). O item 7 define imunofluorescência indireta e como seria útil seu uso na avaliação da resposta ao tratamento, um autor foi indiferente a essa questão por não ter experiência em seu serviço com esse método (CVI=0,86).

4.2.18 Item 8 Completa remissão em terapia: é definida como ausência de novas lesões ou estabilização das lesões antigas enquanto o paciente está com mínima terapia (prednisolona (ou equivalente) \leq 10mg/dia pelos últimos 2 meses).

Todos os participantes concordaram com a definição de remissão completa, que seria ausência de novas lesões e estabilização das lesões antigas com dose mínima de corticoterapia (CVI=1,0).

4.2.19 Item 9 Os pacientes que receberão corticoterapia prolongada deverão receber tratamento para estrongiloidíase disseminada com ivermectina (12 mg dose única) ou albendazol (400mg por três a cinco dias), além de associação de protetor gástrico diário e suplementação de carbonato de cálcio e vitamina D (500mg/ 400UI 12/12 horas). Bifosfonados (alendronato, risedronato) são recomendados para pacientes de risco (mulheres pós menopausa, homens > 50 anos em tratamento com corticoide por mais de 3 meses).

Seis em sete participantes concordaram com o tratamento de verminoses com albendazol ou ivermectina, especialmente profilaxia para estrongiloidíase disseminada, além do uso de carbonato de cálcio associado à vitamina D para uma possível redução de danos em relação ao uso prolongado da corticoterapia (CVI=0,86).

4.3.20 Item 10 Outras recomendações aos pacientes que receberão corticoterapia prologada ou terapia imunossupressora incluem densitometria óssea de rastreio quando indicada, vacinação recomendada para imunossuprimidos segundo calendário vacinal do Ministério da Saúde. Vacinas com vírus vivos atenuados devem ser desaconselhadas.

Todos os participantes concordaram com a última questão que abordou realização de densitometria para os pacientes em uso crônico de corticosteroides, além de recomendações de atualização do calendário vacinal e atenção para vacinas com vírus atenuados (CVI=1,0).

Dessa forma, nota-se que os itens avaliados, obtiveram uma porcentagem alta, quando avaliados separadamente, sendo o Índice de Validade de Conteúdo, que é a proporção de juízes que estão em concordância sobre os itens do instrumento, igual a 0,93. A média das avaliações dos juízes também foi de 0,93, o que se traduz na concordância dos juízes, de uma maneira geral, em relação aos itens propostos. No presente trabalho, a S-CVI/UA, que é a proporção de itens relevantes para todos os juízes pelo total de itens, foi de 0,5.

A avaliação pelo teste de Cochran, que tem a propriedade de verificar se a opinião dos juízes difere significativamente, evidenciou que não houve diferença entre as respostas dos avaliadores, com resultado de P-valor igual a 0,3177.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Tabela 3. Respostas e avaliação de acordo com o CVI

ITEM	juiz 1	juiz 2	juiz 3	juiz 4	juiz 5	juiz 6	juiz 7	Nº CONCOR	Item CVI
Item 1	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 2	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 3	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 4.1	a	a	a	a	a	<u>b</u>	a	6	0.86
Item 4.2	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 4.3	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 4.4	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 4.4.1	<u>c</u>	a	a	a	a	a	a	6	0.86
Item 4.5	a	a	<u>c</u>	a	a	a	a	6	0.86
Item 4.6	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 5.1	<u>c</u>	a	a	<u>a</u>	a	a	a	6	0.86
Item 5.2	a	a	a	<u>b</u>	a	a	a	6	0.86
Item 5.3	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 5.4	a	a	a	a	a	<u>c</u>	a	6	0.86
Item 5.5	<u>c</u>	a	a	a	a	a	a	6	0.86
Item 6	a	<u>b</u>	a	a	a	a	a	6	0.86
Item 7	a	a	a	a	a	<u>c</u>	a	6	0.86
Item 8	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
Item 9	a	a	a	<u>b</u>	a	a	a	6	0.86
Item 10	a	a	a	a	a	a	a	7	1.00
PCJ*	0.85	0.95	0.95	0.90	1.00	0.85	1.00	Média CVI	0.93
								Média juízes	0.93
								S-CVI/UA	0,50

*proporção de concordância dos juízes

Tabela 4. Frequências e avaliação concordância geral (teste de Cochran)

Juiz	1	2	3	4	5	6	7
Frequência							
N							
(%)							
a	17 (85)	19 (95)	19 (95)	18 (90)	20 (100)	17 (85)	20 (100)
b/c	3 (15)	1 (5)	1 (5)	2 (10)	0	3 (15)	0

p-valor: 0.3177

6. DISCUSSÃO

De uma forma geral, houve homogeneidade nas respostas dos participantes. Alguns juízes preferiram pela alternativa indiferente por não terem experiência com aquele tipo de conduta e os que escolheram discordar das alternativas relataram que não obtiveram bons resultados com aquela conduta. A S-CVI/UA encontrada em nosso trabalho foi de 0,55, sendo que idealmente esse valor deveria ser maior que 0,78. Isso provavelmente ocorreu pela escolha de alguns juízes pela opção indiferente, e dessa forma diminuiu a taxa de concordância. Nessa forma de avaliação de concordância não existe alternativa nula, sendo essa classificada negativamente. Quando avaliada a média dos juízes e a média da CVI observamos valor coincidente de 93%, indicando que a taxa de concordância foi alta. Além disso, nessa forma de avaliação, quanto maior o número de avaliadores, maior a chance da S-CVI/UA ser baixa.

Por outro lado, a avaliação pelo teste de Cochran, que mede a diferença entre os juízes, não teve significância estatística, indicando que não houve diferença significativa, ratificando a homogeneidade das respostas. Portanto, como não houve nenhuma resposta em que mais de um juiz não concordou com o item, o que possibilitou que o índice de concordância de cada item fosse maior ou igual a 0,86 e não houve justificativa que contrapusesse a literatura de forma que tornasse o item inadequado, optou-se por manter todos itens em protocolo.

Em relação à realização de densitometria, optou-se por seguir a proposta do *American College of Rheumatology*, o qual recomenda a realização de densitometria para pacientes com 40 anos ou mais, sem história prévia de osteoporose, que tenham previsão de uso de corticoterapia por pelo menos seis meses. Se mantiver sem alterações, a densitometria pode ser repetida a cada 2 ou 3 anos. Recomenda-se a ingestão de cálcio (1000-1200 mg/dia) associada à vitamina D (600-800mg/dia), para pacientes adultos em uso de corticoterapia por três meses ou mais sem fatores de risco para osteoporose. Os pacientes que tiverem fatores de risco (osteopenia, endocrinopatias, doses muito altas de corticosteroides) devem ser encaminhados para a reumatologia para tratamento específico.

Quanto ao controle da doença, a associação da avaliação clínica e métodos de laboratório como a imunofluorescência indireta (IFI) com titulação é considerado padrão ouro. A imunofluorescência indireta permite a detecção de autoanticorpos circulantes no soro do paciente, possibilitando a monitorização da atividade da doença. Entretanto são poucos serviços de dermatologia no Brasil que dispõem de IFI, sendo muitas vezes necessário lançar mão apenas da clínica para julgar desmame de corticoterapia.

Há destaque da literatura recente relacionada ao tratamento do pênfigo com o Rituximab. Durante a pesquisa, foram encontrados muitos estudos incluindo relatos de casos, revisões e estudos observacionais, no entanto estudos maiores de longo prazo são necessários para avaliar as estratégias de tratamento ideais de acordo com a gravidade da doença e a relação risco-benefício do uso do rituximabe. Dessa forma, o rituximabe foi mantido como terapia alternativa aos pacientes não respondedores ou refratários, mesmo que essa medicação tenha se mostrado efetiva e até com possibilidade de remissão por longo prazo em alguns trabalhos. No Brasil, há dificuldade de acesso rotineiro a alguns medicamentos, como MMF e Rituximabe, pois não são aprovados para uso em pênfigo pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Espera-se que os novos estudos que comprovem o benefício dessas medicações para uso nos pênfigos sejam capazes de contribuir para aprovação dessas medicações.

Procurou-se realizar um manual que contivesse revisão atualizada da literatura com recomendações das terapêuticas dos pênfigos e penfigoide bolhoso de acordo com seu grau de recomendação e níveis de evidências e relacionar com as opiniões dos especialistas de grandes centros dermatológicos do nosso país. Ressalta-se, como ponto negativo do trabalho, que as alternativas poderiam ter sido divididas em concordo plenamente, concordo parcialmente, discordo parcialmente e discordo plenamente. Dessa forma, o problema de classificação da alternativa indiferente como negação à questão, poderia não ter ocorrido.

7. CONCLUSÃO

- ✓ Realizada revisão sistemática sobre pênfigos vulgar e foliáceo relacionada a tratamentos medicamentosos atuais. Os medicamentos foram alocados em tabela para definição de doses, grau de recomendação e nível de evidência.
- ✓ Elaborada revisão sistemática sobre penfigoide bolhoso relacionada a tratamentos medicamentosos atuais.
- ✓ Desenvolvido protocolo de tratamento para dermatoses bolhosas autoimunes (pênfigos e penfigoide bolhoso) adequado à realidade brasileira para uso no Hospital de Clínicas da UNICAMP;
- ✓ Validado o protocolo por experts com concordância foi acima de 80%;

Este documento será disponibilizado em endereços eletrônicos de divulgação de acesso intra-hospitalar (*Intranet*);

Um artigo de revisão sistemática sobre pênfigos foi submetido ao *International Journal of Dermatology*.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atzmony L, Hodak E, Gdalevich M, Rosenbaum O, Mimouni D. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):503-15.
2. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther*. 2016;33(6):910-58.
3. DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to Treatment. *R I Med J* (2013). 2016;99(12):28-31.
4. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol*. 2014;41(6):471-86.
5. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):264-71.
6. Giordano CN, Sinha AA. Cytokine networks in Pemphigus vulgaris: An integrated viewpoint. (1607-842X (Electronic)).
7. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):405-14.
8. Kasperkiewicz M, Schmidt E Fau - Zillikens D, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. (1879-1131 (Electronic)).
9. Feldman RJ, Christen Wg Fau - Ahmed AR, Ahmed AR. Comparison of immunological parameters in patients with pemphigus vulgaris following rituximab and IVIG therapy. (1365-2133 (Electronic)).
10. Green MG, Bystryn JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. (1538-3652 (Electronic)).
11. Harman KE, Albert S Fau - Black MM, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. (0007-0963 (Print)).
12. Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris: approach to

- treatment. *Eur J Dermatol*. 2015;25(2):103-13.
13. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, Brunetti G, Romano F, Lo Schiavo A. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):382-90.
 14. Ruocco E, Baroni A Fau - Wolf R, Wolf R Fau - Ruocco V, Ruocco V. Life-threatening bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris. (0738-081X (Print)).
 15. Ruocco V Fau - Rossi A, Rossi A Fau - Argenziano G, Argenziano G Fau - Aatarita C, Aatarita C Fau - Alviggi L, Alviggi L Fau - Farzati B, Farzati B Fau - Papaleo G, et al. Pathogenicity of the intercellular antibodies of pemphigus and their periodic removal from the circulation by plasmapheresis. (0007-0963 (Print)).
 16. Werth VP, Fivenson D Fau - Pandya AG, Pandya Ag Fau - Chen D, Chen D Fau - Rico MJ, Rico Mj Fau - Albrecht J, Albrecht J Fau - Jacobus D, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. (1538-3652 (Electronic)).
 17. Virgolini L, Marzocchi V. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. Successful result in refractory Pemphigus vulgaris: report of a case. (1592-8721 (Electronic)).
 18. Smith Tj Fau - Bystryn JC, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. (0003-987X (Print)).
 19. Sharma VK, Khandpur S. Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris. (1365-2230 (Electronic)).
 20. Sethy PK, Khandpur S Fau - Sharma VK, Sharma VK. Randomized open comparative trial of dexamethasone-cyclophosphamide pulse and daily oral cyclophosphamide versus cyclophosphamide pulse and daily oral prednisolone in pemphigus vulgaris. (0973-3922 (Electronic)).
 21. Rose E, Wever S Fau - Zilliken D, Zilliken D Fau - Linse R, Linse R Fau - Haustein U-F, Haustein Uf Fau - Bocker E-B, Bocker EB. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. (1610-0379 (Print)).

22. Bagci IS, Horvath ON, Ruzicka T, Sardy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):445-55.
23. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):867-77.
24. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernandez P, Mascaro-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(4):328-46.
25. Kasperkiewicz M, Schulze F, Meier M, van Beek N, Nitschke M, Zillikens D, et al. Treatment of bullous pemphigoid with adjuvant immunoadsorption: a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):1018-20.
26. Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, Brancaccio G, Ruocco V, Lo Schiavo A. Bullous pemphigoid: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):400-12.
27. Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. (1879-1131 (Electronic)).
28. Orvis AK, Wesson Sk Fau - Breza TS, Jr., Breza Ts Jr Fau - Church AA, Church Aa Fau - Mitchell CL, Mitchell Cl Fau - Watkins SW, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. (1097-6787 (Electronic)).
29. Fleiss, J.L. (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2^a ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.
30. Polit DF, Beck CT. The content validity index: are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations. *Nursing & Health*, 2006, 29, 489–497
31. Amagai M, Ikeda S Fau - Shimizu H, Shimizu H Fau - Iizuka H, Iizuka H Fau - Hanada K, Hanada K Fau - Aiba S, Aiba S Fau - Kaneko F, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. (1097-6787 (Electronic)).
32. Mentink LF, Mackenzie Mw Fau - Toth GG, Toth Gg Fau - Laseur M, Laseur M Fau - Lambert FPG, Lambert Fp Fau - Veeger NJGM, Veeger Nj Fau - Cianchini G, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral

- dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. (0003-987X (Print)).
33. Murrell DF, Dick S Fau - Ahmed AR, Ahmed Ar Fau - Amagai M, Amagai M Fau - Barnadas MA, Barnadas Ma Fau - Borradori L, Borradori L Fau - Bystryn J-C, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. (1097-6787 (Electronic)).
 34. Ratnam KV, Phay KI Fau - Tan CK, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. (0011-9059 (Print)).
 35. Fernandes NC, Perez M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. (0036-4665 (Print)).
 36. Chams-Davatchi C, Esmaili N Fau - Daneshpazhooh M, Daneshpazhooh M Fau - Valikhani M, Valikhani M Fau - Balighi K, Balighi K Fau - Hallaji Z, Hallaji Z Fau - Barzegari M, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. (1097-6787 (Electronic)).
 37. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. (1432-069X (Electronic)).
 38. Chrysomallis F, Ioannides D Fau - Teknetzis A, Teknetzis A Fau - Panagiotidou D, Panagiotidou D Fau - Minas A, Minas A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. (0011-9059 (Print)).
 39. Parmar NV, Kanwar Aj Fau - Minz RW, Minz Rw Fau - Parsad D, Parsad D Fau - Vinay K, Vinay K Fau - Tsuruta D, Tsuruta D Fau - Ishii N, et al. Assessment of the therapeutic benefit of dexamethasone cyclophosphamide pulse versus only oral cyclophosphamide in phase II of the dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy: a preliminary prospective randomized controlled study. (0973-3922 (Electronic)).
 40. Nousari CH, Brodsky R Fau - Anhalt GJ, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. (0190-9622 (Print)).
 41. Pasricha JS, Khaitan Bk Fau - Raman RS, Raman Rs Fau - Chandra M, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. (0011-9059 (Print)).
 42. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and

- inflammatory diseases with intravenous immune globulin. (0028-4793 (Print)).
43. Ahmed AR, Spigelman Z Fau - Cavacini LA, Cavacini La Fau - Posner MR, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. (1533-4406 (Electronic)).
 44. Cianchini G, Corona R Fau - Frezzolini A, Frezzolini A Fau - Ruffelli M, Ruffelli M Fau - Didona B, Didona B Fau - Puddu P, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. (0003-987X (Print)).
 45. Joly P, Mouquet H Fau - Roujeau J-C, Roujeau Jc Fau - D'Incan M, D'Incan M Fau - Gilbert D, Gilbert D Fau - Jacquot S, Jacquot S Fau - Gougeon M-L, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. (1533-4406 (Electronic)).
 46. Colliou N, Picard D Fau - Caillot F, Caillot F Fau - Calbo S, Calbo S Fau - Le Corre S, Le Corre S Fau - Lim A, Lim A Fau - Lemerrier B, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. (1946-6242 (Electronic)).
 47. Kanwar AJ, Vinay K Fau - Sawatkar GU, Sawatkar Gu Fau - Dogra S, Dogra S Fau - Minz RW, Minz Rw Fau - Shear NH, Shear Nh Fau - Koga H, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. (1365-2133 (Electronic)).
 48. Kanwar AJ, Vinay K Fau - Sawatkar GU, Sawatkar Gu Fau - Dogra S, Dogra S Fau - Minz RW, Minz Rw Fau - Shear NH, Shear Nh Fau - Koga H, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. (1365-2133 (Electronic)).
 49. Zillikens D, Derfler K Fau - Eming R, Eming R Fau - Fierlbeck G, Fierlbeck G Fau - Goebeler M, Goebeler M Fau - Hertl M, Hertl M Fau - Hofmann SC, et al. Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. (1610-0387 (Electronic)).
 50. Daniel BS, Murrell DF, Borradori L. Bullous pemphigoid: Therapeutic algorithm and practical management. Expert Opinion on Orphan Drugs.

- 2013;1(5):405-12.
51. Hurley MY, Mattox AR. Diagnosis and management of bullous disease. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29(2):329-59.
 52. Kneisel A, Hertl M. [Bullous pemphigoid: diagnosis and therapy]. *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(17-18):363-71.
 53. Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, Nunn AJ, Bratton DJ, Mason J, et al. A randomized controlled trial to compare the safety and effectiveness of doxycycline (200 mg daily) with oral prednisolone (0.5 mg kg⁻¹ daily) for initial treatment of bullous pemphigoid: a protocol for the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) Trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):227-34.
 54. Ludwig RJ, Kalies K, Kohl J, Zillikens D, Schmidt E. Emerging treatments for pemphigoid diseases. *Trends Mol Med*. 2013;19(8):501-12.
 55. Furue M, Kadono T. Bullous pemphigoid: What's ahead? *J Dermatol*. 2016;43(3):237-40.

9. APÊNDICES

9.1 APÊNDICE 1:

PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA PÊNFIGOS VULGAR E FOLIÁCEO

- 1) Diagnóstico das doenças bolhosas deve se basear na história clínica, exame físico e exames complementares: anatomopatológico e imunofluorescência direta.
- 2) Deve-se proceder solicitação de exames complementares para auxiliar na avaliação de gravidade do paciente com doença bolhosa: hemograma completo, função renal, eletrólitos, função hepática, coagulograma, glicemia, sorologias e radiografia de tórax. Além disso, BetaHCG deve ser solicitado para mulheres em idade fértil.
- 3) São considerados critérios de tratamento em regime de internação hospitalar: alteração de sinais vitais ou rebaixamento do nível de consciência, sinais de sepse, desidratação moderada a grave, acometimento de grande extensão de superfície corpórea, investigação de neoplasias ou outros desencadeantes.
- 4) A primeira escolha terapêutica são os corticosteroides sistêmicos, prednisona na dose de 0,5 – 1 mg/kg/dia ou equivalente. (nível de evidência 1A e grau de recomendação A).
- 5) Como adjuvante de primeira escolha está a azatioprina, que pode ser introduzido após a observação da resposta à corticoterapia ou concomitantemente, a depender da avaliação de gravidade do paciente (dose de 1-3 mg/kg/dia), tendo efeito de medicação poupadora de corticoide (nível de evidência 1B e grau de recomendação A).
- 6) Apesar da pulsoterapia não ter diferença estatística na literatura quando comparada ao uso da prednisona oral em relação à resposta completa,

pode ser uma escolha quando paciente se apresenta grave (metilprednisolona 500-1000mg/dia por três dias). (nível de evidência 4 e grau de recomendação C).

- 7) A literatura recomenda o micofenolato de mofetila como droga adjuvante de primeira escolha, com equivalência à azatioprina, além de menor tempo para obtenção de controle da doença quando comparado ao uso de corticosteroides isoladamente. Entretanto, existe uma dificuldade de acesso nacional à medicação para essa indicação. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A). Doses: AZA 1-3 mg/kg/dia, começar com 50 mg/dia. Micofenolato de mofetil, começar com 500mg/ dia e aumentar semanalmente até 2 g/dia.
- 8) Ciclofosfamida, metotrexato e dapsona podem ser terceira linha de associação terapêutica com a intenção de poupar corticoide, embora o nível de evidência seja baixo segundo a literatura. Pulso de ciclofosfamida pode ser opção para casos graves que não respondem ao corticoide. Doses: Ciclofosfamida 500 mg endovenoso em bolus ou 2 mg/kg/dia por via oral. Metotrexate 12,5 mg/ semana até 17,5 mg/ semana. Dapsona 100 mg/ dia ou até ≤ 1.5 mg/ kg/ dia.
- 9) O rituximabe é utilizado como imunossupressor de segunda linha para pacientes refratários ou não respondedores aos adjuvantes de primeira linha, segundo guias internacionais. Porém existe dificuldade nacional de prescrição dessa medicação, visto que só existem protocolos de seu uso direcionado à artrite reumatoide e linfoma. (nível de evidência 2B e grau de recomendação B). Em casos específicos, graves e refratários a outros tratamentos, sua indicação deve ser considerada no mesmo patamar da imunoglobulina. Doses: 1000mg/ dia, aguardar 15 dias e repetir 1000mg/ dia ou 375 mg/m² ASC em infusão lenta de 4 a 6 horas, semanalmente por 4 semanas.
- 10) A Imunoglobulina intravenosa (IgIV) pode ser usada como terceira linha de abordagem de casos graves que não responderam à corticoterapia e

associações e pode ser considerada em casos de pacientes graves e sépticos, que não podem receber mais imunossupressão. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A) Dose recomendada: 2 g/kg divididos em cinco dias consecutivos (400 mg/ dia).

- 11) É considerado controle da atividade de doença o momento em que novas lesões deixam de aparecer e antigas começam a curar. O momento em que novas lesões já deixaram de surgir e aproximadamente 80% das lesões antigas curaram, que é o final da fase de consolidação, após mínimo de duas semanas de tratamento, pode-se fazer redução da corticoterapia.
- 12) Além dos aspectos clínicos, a imunofluorescência indireta auxilia na avaliação de controle da doença a partir da titulação de anticorpos. Titulação em queda pode ser uma forma de avaliar resposta positiva ao tratamento.
- 13) Completa remissão em terapia: é definida como ausência de novas lesões ou estabilização das lesões antigas enquanto o paciente está com mínima terapia (prednisolona (ou equivalente) $\leq 10\text{mg/dia}$ pelos últimos 2 meses).
- 14) Os pacientes que receberão corticoterapia prolongada deverão receber tratamento para strongiloidíase disseminada com ivermectina (12 mg dose única) ou albendazol (400mg por três a cinco dias), além de associação de protetor gástrico diário e suplementação de carbonato de cálcio e vitamina D (500mg/ 400UI 12/12 horas). Bifosfonados (alendronato, risedronato) são recomendados para pacientes de risco (mulheres pós menopausa, homens > 50 anos em tratamento com corticoide por mais de 3 meses).
- 15) Outras recomendações aos pacientes que receberão corticoterapia prolongada ou terapia imunossupressora incluem densitometria óssea de rastreio quando indicada, vacinação recomendada para

imunossuprimidos segundo calendário vacinal do Ministério da Saúde.
Vacinas com vírus vivos atenuados devem ser desaconselhadas.

9.2 APÊNDICE 2:

PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA PENFIGOIDE BOLHOSO

- 1) Em caso de doença leve e/ ou localizada, a corticoterapia tópica pode ser utilizada como primeira escolha. Uma opção de corticoterapia tópica é o clobetasol creme ou pomada 0,05%. Segundo a literatura, uma dose de 30-40 g/dia pode ser aplicada em todo corpo, se doença extensa, nas áreas afetadas e não afetadas, poupando a face, em duas aplicações. Se doença localizada, 20 gramas/ dia pode ser utilizado nas lesões. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A).
- 2) Se doença extensa, corticoterapia sistêmica deve ser introduzida. Dose de escolha 1mg/dia de prednisona. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A). Uma dose menor de 0,5 – 0,75 mg/kg/dia, para os casos mais leves, pode ser considerada (nível de evidência 5 e grau de recomendação D).
- 3) A escolha de uma terapia adjuvante ou alternativa depende da disponibilidade, do custo, da experiência prática e da presença de contraindicações específicas. O uso de uma terapia imunossupressora / imunomoduladora com efeito potencialmente poupador de corticosteroides deve ser considerado na presença de contraindicações para corticosteroides orais e de comorbidades (como diabetes, osteoporose grave, problemas cardiovasculares significativos). No entanto, não há evidências positivas que apoiem seu uso como um tratamento de primeira linha e, portanto, não são validados.
- 4) A tetraciclina, acompanhada ou não da nicotinamida pode ser utilizada como terapia de segunda escolha. Outras opções terapêuticas de segunda escolha são a doxiciclina (200mg/dia).

(nível de evidência 2B e grau de recomendação B) e a dapsona (100-200 mg/dia) (nível de evidência 3B e grau de recomendação B).

- 5) Na doença generalizada, as medicações a seguir podem ser utilizadas como terapia adjuvante: azatioprina (1-3mg/kg/dia) (nível de evidência 1C e grau de recomendação A), micofenolato mofetil (2g/ dia) (nível de evidência 2B e grau de recomendação B), clorambucil (2-4 mg/dia) (nível de evidência 3B e grau de recomendação B) e a ciclosporina (3-5mg/kg/dia) (nível de evidência 5 e grau de recomendação D).

9.3 APÊNDICE 3:

ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

Pemphigus Vulgaris and Foliaceus management: a systematic review

Authors

Lorena Visentainer¹

Renata Ferreira Magalhães²

¹² University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Key words

Pemphigus; autoimmune bullous disease; bullous disorders; immunobullous disease.

Abstract

Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus are a group of bullous skin and mucous membrane disease, involving IgG autoantibodies against keratinocyte cell surface proteins. Before the advent of corticosteroids, pemphigus was considered a lethal disease. Although the corticosteroids are considered the mainstay of treatment, there are many adverse effects related to their administration. The main goal of the treatment is to control the disease with the lowest possible dose of corticosteroids and other immunosuppressive and non-immunosuppressive medications may be used for a corticosteroid-sparing effect. Therefore, we will describe the medications commonly used in the pemphigus treatment according to the literature to help the dermatologists manage these diseases.

Introduction

The word pemphigus comes from pemphix, what means blister in Greek.⁸ Pemphigus vulgaris (PV) and pemphigus foliaceus (PF) are the originally characterized, classic forms of Pemphigus. PV and PF are chronic blistering diseases, involving IgG autoantibodies that target proteins found on the keratinocyte cell surface (desmosome), intercellular adhesion complexes.^{4,8,12}

These desmosomal molecules are called by desmoglein 1 (Dsg1) and desmoglein 3 (Dsg3) and belong to the cadherin superfamily involved in cell-cell adhesion. These autoantibodies cause loss of the intercellular adhesion creating an intraepidermal blister histologically, called acantholysis.⁸

Patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus have IgG autoantibodies against desmoglein 3 and desmoglein 1, respectively. Dsg 1 e Dsg 3 are found when both cutaneous and mucosal lesions are found on PV.¹² All patients with PV have mucosal membrane involvement, clinically present as erosions, and more than a half have cutaneous lesions. The blister formation occurs just above the basal cell layer, the blisters develop within the deeper portion of the epidermis clinically seen as flaccid bullae. While pemphigus foliaceus only have cutaneous involvement without mucosal lesions, and the splits occur in the superficial portion of the epidermis, just below the corneal layer.^{4,12}

Since the introduction of corticosteroid therapy in the 1950s, PV reduced its mortality rate to less than 10%.^{5,8} However, because of the chronicity of disease, there is a development of a wide spectrum of side effects related with prolonged corticosteroids therapy. Thus, most pemphigus-related deaths today are due to adverse effects of treatment.^{5,8} Immunosuppressive agents like azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MMF) and cyclophosphamide are often used for their corticosteroid-sparing effect and have been shown to reduce the side effects of the corticosteroids. More recently, high-dose of intravenous immunoglobulin (IVIG), which is non-immunosuppressive, and rituximab have been added to the therapeutic.

In 2015, a systematic review and metanalysis concluded that systemic glucocorticoids are the mainstay of treatment of pemphigus, but the optimal dose is still not known.⁴⁰

The objective of this review is summarizing what the literature brings about PV and PF treatment based on systematic reviews publications and guidelines of the last five years.

The objective of this review is to summarizing the treatment modalities for pemphigus vulgaris and foliaceus and to classify them in order of choice to assist the dermatologist in the management of these diseases. As most of the available literature about pemphigus therapy is international, there is no protocol apart for

pemphigus foliaceus, being conducted in the same way as *pemphigus vulgaris*. Despite the variety of medicines proposed in the international literature, not all are available in the public service and/ or are released by the Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) for use in the treatment of these dermatoses.

Methods

Publications in English language relating to PV and PF in the last five years were identified by searches of electronic databases and search portals including PubMed, Cochrane, EMBASE, BIREME, Scopus, Web of Science through September 2017, according to PRISMA statement. Keywords used were searched by Mesh Terms and included pemphigus, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, autoimmune vesiculobullous disease and bullous skin disease. The full text of the papers identified were obtained.

A total of 946 articles including Case Reports, Clinical Study, Clinical Trials, Guidelines, Systematic Reviews and Metanalysis were reviewed by three experts that selected only publications related to treatment. 42 articles were selected for full reading and only Systematic Reviews with or without Metanalysis and Guidelines related to treatment of PV and/ or PF were elected to the final, totaling 8 publications including 6 reviews and 2 guidelines. The Systematic Reviews related with only one therapeutic were excluded.

The PICO (Patient, Intervention, Comparison and Results) methodology was used in an adapted manner, in which "P" equals disease (PV and / or PF), "I" treatment possibilities, C is the comparison between articles and O was the conclusion of the publications on therapeutics.

Therapeutic management

The primary objective of the treatment of pemphigus is to obtain control and healing of the bullous skin and/or mucous lesions as well as minimize, as much as possible, serious side effects of treatment. In severe cases, it is necessary to ensure that blisters and lesions cease and maintain remission with as low-dose corticoid as possible, preferably ≤ 0.2 mg/kg/day.^{3,18} Other treatment aims are preventing the recurrences, improve the quality of life of the patients.

According to the Japanese guideline³ the treatment of pemphigus can be divided into initial therapy and maintenance therapy when should be develop the treatment plan. It is considered initial therapy, the period until the disease is controlled that should last 2-4 weeks after the start of the therapy.

Local treatment

Intralesional injections of corticosteroids (triamcinolone acetonide) is indicated when patient present only few lesions of oral mucosa, lips and skin. Topical treatment with high-potency corticosteroid (Clobetasol) or calcineurin inhibitors can be used in combination with systemic therapy.

Systemic corticosteroids

Since their approval in the 1950s, corticosteroids have been the standard treatment of pemphigus. The corticosteroids have potent anti-inflammatory and immunosuppressive effects affecting leucocyte function and humoral factors decreasing autoantibody production. Prednisone is the most commonly used corticosteroid.^{17,23,25,31,40}

Although the glucocorticoids are the mainstay of treatment of pemphigus, the optimal dose and regimen of systemic corticosteroids is still not known.

Two randomized controlled trials (RCTs) that compared different regimens of glucocorticoids. One trial failed to show the superiority of high- dose (120-150 mg/d) over low-dose (45-60 mg/d) of prednisolone.^{4,31} Another small trial found that there is no beneficial effect on complete response (CR) or rates of relapse, withdrawal due to adverse effects and death with addition of pulse of dexamethasone.²³

An initial dose of 1 mg/kg/day is proposed as effective by most authors and no benefits in clinical response were seen when high initial dose was used (2 mg/kg/day).^{4,14,25,40} The European guideline¹⁸ suggest as first-line treatment prednisone at 0.5 mg to 1.5 mg/kg/day and if a initial control of PV is not reached within 2 weeks, a higher dose up to 2 mg/kg or concomitant use of immunosuppressants are options. Control of PF generally requires lower doses than PV.

Systemic corticosteroids can be combined with immunosuppressive adjuvants at the initial of the therapy when a prolonged treatment is expected or when increased risks of steroids uses are predicted.¹⁸

Pulse therapy: there is no consensus about corticosteroids or combination pulse therapy. The literature recommends its use for severe cases of pemphigus. Some studies found that there is no beneficial effect of pulse dexamethasone on complete response or rates of relapse, withdrawal due to adverse events, and death. Japanese protocol recommends methyl prednisolone pulse therapy to suppress the disease activity in severe cases. The European guideline¹⁸ does not recommend corticosteroid pulses as first-line therapy. Therefore, it directs to reserve for refractory pemphigus patients. The doses of methyl prednisolone is 500 mg to 1 g/day, over a period of 2-3 hours by drip infusion, administered on 3 successive days.

Adverse effects

Cushingoid symptoms, diabetes mellitus, osteoporosis, hypertension, insomnia, GI upset, increased weight, candidiasis, tuberculosis, mood change, abnormal liver function test, fungal and viral infection, fatigue, acute psychosis, hyperglycemia, electrolyte imbalance, hypocalcemia, acidosis, hyperkalemia, phlebitis, herpes simplex, hyperlipidemia, bone marrow depression, cataract and myopathy.⁸

First-line adjuvants

Azathioprine (AZA)

AZA is approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as an immunosuppressant to prevent renal transplant rejection and rheumatoid arthritis.

AZA is a purine synthesis inhibitor that inhibit DNA, RNA, and proteins synthesis in proliferating B and T cells.⁴⁰ It also interferes with cellular metabolism and mitosis.^{8, 24}

Azathioprine combined with corticosteroids was found to have a steroid-sparing effect compared with oral prednisolone alone.⁴ Azathioprine associated complete

response rates, time to disease control, rate of withdrawal due to adverse effects, and rate of death were similar to those for oral glucocorticoids alone.^{4,6,7}

According to the European Guideline the first-line adjuvants are AZA and mycophenolate mofetil.

The preconized dose is 1-3 mg/kg/day by the majority, with an initial dose of 50 mg/day at the first week and if there are no idiosyncratic reactions raise to desired dose.

Mycophenolate mofetil (MMF)

MMF is cytotoxic to B and T lymphocytes involved with autoantibodies production. Therefore, it suppresses antibodies formation because of its selective inhibitory action on inosine monophosphate dehydrogenase. The most related adverse effects are related with gastrointestinal symptoms. After oral administration, MMF is transformed to the active metabolite mycophenolic acid (MPA). MPA inhibits inosine monophosphate dehydrogenase and hence inhibits de novo pathway purine synthesis in T and B cells, which results in inhibition of T and B cell proliferation.^{8,28}

The Japanese Guideline recommend the concomitant therapy with corticosteroids in cases of refractory pemphigus that are resistant to steroid monotherapy or to combined therapy with other immunosuppressants. A multicenter research that compared oral methylprednisolone plus AZA or MMF for the treatment of pemphigus found that both regimens provided excellent control of disease state.³

Studies found MMF decreased steroid dose, but the effect was not as strong as that seen with azathioprine.^{3,7}

The data so far are insufficient to determine whether AZA or MMF is the more effective agent, according to a systematic review and metanalysis. (1) Therefore, the European Guideline proposed MMF (2 g/day) like first-line adjuvant as well as AZA. An initial dose of 1 capsule per day (500mg) can be used and raising daily dose per week until the final dose of 2 g/ day to avoid gastrointestinal effects.¹⁸

Second-line adjuvants

Methotrexate (MTX)

Methotrexate is approved for psoriasis and rheumatoid arthritis by FDA. It inhibits the metabolism of folic acid by inhibiting dihydrofolate reductase which permit tetrahydrofolate synthesis. It is also used as a chemotherapeutic and immunosuppressive agent. As acid folic is necessary for cell growth and replication, MTX is effective against malignant cell growth.

Studies conclude that MTX can be used as a combined therapy with glucocorticoids and can be useful for cases that have been resistant to steroid monotherapy and in treatment of relapsed cases. A dose from 12.5 mg/week to 17.5 mg/week has been used.^{3,41}

Cyclosporine

The effect of this drug on rates of remission, disease control, relapse, withdrawal due to adverse events, and death seems no to be superior to that of oral steroids combined with cyclophosphamide according to trials.^{3,4,6,9} Maybe time to achieved remission could be shorter than monotherapy with steroids and researchers concluded that it is useful in the treatment of recurrent pemphigus.³

Dapsone (DDS)

Few trials using dapsone as adjuvant therapy. In 2008, a multicenter randomized double-blinded study was conducted showed that when DDS in association with glucocorticoid permit the possibility of tapering steroid although it had no statistical significance.^{18,43}

A dose of 100 mg/ day or up to ≤ 1.5 mg/kg/ day can be use.¹⁸

Cyclophosphamide (CTX)

Six trials have found a steroid-sparing effect compared with oral glucocorticoids alone and oral glucocorticoids with adjuvant MMF.^{4,7,9,29,32,38,39} However this

effect was less than AZA. Cyclophosphamide should be tried in patients who are resistant to treatment with immunosuppressants such as AZA and cyclosporin. Cyclophosphamide is used as second-line adjuvant 500 mg as i.v. bolus or orally at 2 mg/kg/day.^{18,27,30}

Intravenous Immunoglobulin (IVIg)

Intravenous Immunoglobulin (IVIg) are obtained from a plasma pool of thousands of donors^{8,22,40} These immunoglobulins can neutralize and decrease the production of circulating pemphigus autoantibodies without affecting the level of “normal” antibodies⁴⁰ IVIg has been shown to decrease IL-1 levels in patients with PV and also provides modulation of the immune system.^{12,15}

Because of the multiple actions and benefits reported of IVIg it is considered the one of the safest agents available and became a promising candidate for the treatment of PV. However randomized controlled trials using IVIg in PV are limited. Complications as dyspnea, tachycardia, and abdominal pain are related. Aseptic meningitis is rare but important side-effect that should be remembered when patient refer headache. The time to act is long and an adequate infrastructure is required.^{8,40}

According to a recent systematic review and meta-analysis, IVIg was the only adjuvant that independently increased disease control compared with glucocorticoids alone.^{5,12} IVIg when combined with corticosteroids has been shown to induce clinical improvement in over half of patients.^{12,16}

In 2009, a randomized Japanese double-blind trial using of IVIg (400, 200 or 0 mg/kg/d) for pemphigus showed that both doses of 200 mg/kg/d and 400 mg/kg/d decrease Pemphigus Activity Score (related to the skin area, number of blisters per day, and oral mucosal lesions), however the disease activity and ELISA score was significantly lower in the 400-mg group.³

This clinical study confirmed the effectiveness of a single cycle of high-dose IVIg therapy (400mg/kg/d for 5 days) and should be recommended to patients with steroid-resistant pemphigus.^{2, 40}

A course of 2g/kg per cycle is the standard recommend and should be administered on five consecutive days. Treatment is generally combined with systemic corticosteroids and immunosuppressive adjuvants.¹⁸

Rituximab

Rituximab is a B-cell-depleting anti-CD20 monoclonal antibody that was first used to treat B-cell malignancies, but increasingly is used for a variety of autoimmune diseases, including pemphigus. CD20 is a glycoprotein specifically expressed on mature B cells membrane (but not upon plasma cell).^{1,8,12,13,40,42}

Rituximab is approved by the FDA to treat B cell non-Hodgkin lymphoma and rheumatoid arthritis. Rituximab was used as a promising treatment for pemphigus since 2002. (ref 29 do 1) Because it is costly and its long-term side effects are not totally investigated, the use of rituximab should be reserved to refractory or life-threatening cases.^{4,10,19,40}

Side effects of rituximab are systemic infections, deep venous thrombosis, long-term hypogammaglobulinemia, and neutropenia.

Rituximab can induce a long-term clinical remission with low dose of prednisone or off treatment, as has been showed in a 6-year follow-up study. Patients in complete remission had a specific loss of anti-desmoglein specific B cells and had a greater proportion of naïve and transitional B cells that secreted IL-10 than those with incomplete remission.^{11,40}

Because of new data about rituximab inducing a prolonged re-population with naïve cells to produce a modified version of the initial B cell repertoire, rituximab is becoming second or even first-line therapy.⁴⁰ Studies have been showed the administration of a single cycle of rituximab can be effective in the treatment of refractory pemphigus, but it also has been associated with serious adverse drug reactions so it should be used in extremely refractory cases.^{3,19} However, a larger randomized controlled trials are necessary to further assess the use of rituximab in PV.

A combination of rituximab to IVIg showed a dramatic clinical response with totally healing of lesions and rapid decreased of autoantibodies levels, which remained undetectable for more than 2 years.^{1,36}

A randomized controlled trial which compared the use of two doses of rituximab (500 biweekly and 1,000 mg biweekly) showed no difference in rates of complete response, relapse, withdrawal due to adverse events, or cumulative glucocorticoid dose. However high rituximab dose was related with low cumulative dose of AZA as adjuvant therapy.^{20,4}

While there are studies that demonstrated efficacy and a safety profile of rituximab, the optimal dosing protocol is still uncertain. In practice the dosages either follow the rheumatic arthritis protocol (1,000mg x 2, 15 days apart) or the lymphoma protocol (375 mg/m² BSA by slow infusion – 4 to 6 hours - weekly for four weeks). Once control of disease is obtained, a low dose of glucocorticoids and immunosuppressants are required for the subsequent management.^{1,3,11,19,20,36,40}

Other interventional and supportive treatments:

Plasmapheresis

The effect on disease control as well as relapse, and withdrawal due to adverse events in pemphigus patients is still uncertain.⁴ It was introduced in 1978 for pemphigus patients and can be used for severe exacerbation of pemphigus in pregnancy, as this intervention may reduce the risk for intrauterine or neonatal pemphigus.³⁶

Immunoadsorption (IA)

Immunoadsorption is an option to treatment for those patients that did not respond to the first line treatment with glucocorticoids with MMF or AZA. It is more effective in combination with other immunosuppressants.

Immunoadsorption offers a more specific approach than plasmapheresis because patient plasma is passed through an adsorber with Ig affinity (IgG and immune complexes). It does not require reconstitution with fresh frozen plasma or human albumin. IA can be effective in severe and refractory patients. In 2007, recommendations for the use of IA in the treatment of autoimmune bullous disease was published by a group of experts^{40,44} The authors recommended: the IA may be performed as first-line treatment in pemphigus and epidermolysis bullosa acquisita with acute and severe disease. Severe disease was defined as involvement of >30% of the body surface, or >25% of oral or genital mucous membranes, or involvement of conjunctiva or esophagus. For the other cases, IA

should just be used for refractory patients with courses of more than 3 months using at least two immunosuppressive therapy.^{40,44}

It is recommended the therapy with corticosteroids combined with adjuvants as MMF or AZA during the IA. In 2010, authors concluded that IA appears to be an effective and relatively safe adjuvant therapy for severe or resistant autoimmune bullous diseases. Studies recommended IA on 3 or 4 consecutive days and additional cycles after 3 or 4 weeks and then 4 weekly until the healing of 90% of lesions and autoantibodies decreasing to 10% of normal levels.^{18,37,40} The incidence of adverse therapies is relatively low, and it was reported deep venous thrombosis, hypotension, bradycardia.^{21,36}

Contraindications to this use are severe systemic infections, severe cardiovascular diseases, hypersensitivity against components of the immunoadsorption, use of angiotensin- converting enzyme inhibitors and extensive hemorrhagic diseases.

Discussion and conclusion

This systematic review is a summary of the published literature focusing on management of pemphigus vulgaris and foliaceus. The highlight of recent literature related to pemphigus treatment include Rituximab, in our research we found a lot of studies including case relates, reviews and observational studies however larger long-term studies are needed to evaluate the optimal treatment strategies according to the severity of the disease and the benefit-risk ratio of rituximab.

Although pemphigus is considered an ancient disease, there are few published randomized trials related to treatment of PV and PF, this can be explained by the relative rarity of these entities and by the ethic difficult to realize interventionist trials. Along the last decades, the mainstay of clinical management of pemphigus was considered glucocorticoids and it is still first line treatment. However, there has been an emergence of treatment target modalities that decrease the side effects of high dose steroids and can modify aspects of disease pathogenesis.

Despite the fact the treatment options for PV and PF have increased over the years, in Brazil we have a real difficulty to access some drugs in our routine, like MMF, Rituximab, because it is not approved for use in pemphigus by National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA). For this reason, we have to rely on international literature and guidelines because we do not have a national protocol of management of these bullous diseases.

References

1. Ahmed AR, Spigelman Z Fau - Cavacini LA, Cavacini La Fau - Posner MR, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. (1533-4406 (Electronic)).
2. Amagai M, Ikeda S Fau - Shimizu H, Shimizu H Fau - Iizuka H, Iizuka H Fau - Hanada K, Hanada K Fau - Aiba S, Aiba S Fau - Kaneko F, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. (1097-6787 (Electronic)).
3. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus. J Dermatol. 2014;41(6):471-86.
4. Atzmony L, Hodak E, Gdalevich M, Rosenbaum O, Mimouni D. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Dermatol. 2014;15(6):503-15.
5. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015;73(2):264-71.
6. Chams-Davatchi C, Esmaili N Fau - Daneshpazhooh M, Daneshpazhooh M Fau - Valikhani M, Valikhani M Fau - Balighi K, Balighi K Fau - Hallaji Z, Hallaji Z Fau - Barzegari M, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. (1097-6787 (Electronic)).
7. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A Fau - Daneshpazhooh M, Daneshpazhooh M Fau - Davatchi F, Davatchi F Fau - Balighi K, Balighi K Fau - Esmaili N, Esmaili N Fau - Akhyani M, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. (1468-3083 (Electronic)).

8. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther.* 2016;33(6):910-58.
9. Chrysomallis F, Ioannides D Fau - Teknetzis A, Teknetzis A Fau - Panagiotidou D, Panagiotidou D Fau - Minas A, Minas A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. (0011-9059 (Print)).
10. Cianchini G, Corona R Fau - Frezzolini A, Frezzolini A Fau - Ruffelli M, Ruffelli M Fau - Didona B, Didona B Fau - Puddu P, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. (0003-987X (Print)).
11. Colliou N, Picard D Fau - Caillot F, Caillot F Fau - Calbo S, Calbo S Fau - Le Corre S, Le Corre S Fau - Lim A, Lim A Fau - Lemerrier B, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. (1946-6242 (Electronic)).
12. DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to Treatment. *R I Med J* (2013). 2016;99(12):28-31.
13. Feldman RJ, Christen Wg Fau - Ahmed AR, Ahmed AR. Comparison of immunological parameters in patients with pemphigus vulgaris following rituximab and IVIG therapy. (1365-2133 (Electronic)).
14. Fernandes NC, Perez M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. (0036-4665 (Print)).
15. Giordano CN, Sinha AA. Cytokine networks in Pemphigus vulgaris: An integrated viewpoint. (1607-842X (Electronic)).
16. Green MG, Bystryk JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. (1538-3652 (Electronic)).
17. Harman KE, Albert S Fau - Black MM, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. (0007-0963 (Print)).
18. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):405-14.
19. Joly P, Mouquet H Fau - Roujeau J-C, Roujeau Jc Fau - D'Incan M, D'Incan M Fau - Gilbert D, Gilbert D Fau - Jacquot S, Jacquot S Fau - Gougeon M-L, et

al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. (1533-4406 (Electronic)).

20. Kanwar AJ, Vinay K Fau - Sawatkar GU, Sawatkar Gu Fau - Dogra S, Dogra S Fau - Minz RW, Minz Rw Fau - Shear NH, Shear Nh Fau - Koga H, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. (1365-2133 (Electronic)).

21. Kasperkiewicz M, Schmidt E Fau - Zillikens D, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. (1879-1131 (Electronic)).

22. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. (0028-4793 (Print)).

23. Mentink LF, Mackenzie Mw Fau - Toth GG, Toth Gg Fau - Laseur M, Laseur M Fau - Lambert FPG, Lambert Fp Fau - Veeger NJGM, Veeger Nj Fau - Cianchini G, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. (0003-987X (Print)).

24. Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. (1879-1131 (Electronic)).

25. Murrell DF, Dick S Fau - Ahmed AR, Ahmed Ar Fau - Amagai M, Amagai M Fau - Barnadas MA, Barnadas Ma Fau - Borradori L, Borradori L Fau - Bystryn J-C, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. (1097-6787 (Electronic)).

26. Nguyen VT, Arredondo J Fau - Chernyavsky AI, Chernyavsky Ai Fau - Pittelkow MR, Pittelkow Mr Fau - Kitajima Y, Kitajima Y Fau - Grando SA, Grando SA. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. (0003-987X (Print)).

27. Nousari CH, Brodsky R Fau - Anhalt GJ, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. (0190-9622 (Print)).

28. Orvis AK, Wesson Sk Fau - Breza TS, Jr., Breza Ts Jr Fau - Church AA, Church Aa Fau - Mitchell CL, Mitchell Cl Fau - Watkins SW, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. (1097-6787 (Electronic)).

29. Parmar NV, Kanwar Aj Fau - Minz RW, Minz Rw Fau - Parsad D, Parsad D Fau - Vinay K, Vinay K Fau - Tsuruta D, Tsuruta D Fau - Ishii N, et al. Assessment of the therapeutic benefit of dexamethasone cyclophosphamide

pulse versus only oral cyclophosphamide in phase II of the dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy: a preliminary prospective randomized controlled study. (0973-3922 (Electronic)).

30. Pasricha JS, Khaitan Bk Fau - Raman RS, Raman Rs Fau - Chandra M, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. (0011-9059 (Print)).

31. Ratnam KV, Phay KI Fau - Tan CK, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. (0011-9059 (Print)).

32. Rose E, Wever S Fau - Zilliken D, Zilliken D Fau - Linse R, Linse R Fau - Haustein U-F, Haustein Uf Fau - Bocker E-B, Bocker EB. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. (1610-0379 (Print)).

33. Ruocco V Fau - Astarita C, Astarita C Fau - Pisani M, Pisani M. Plasmapheresis as an alternative or adjunctive therapy in problem cases of pemphigus. (0011-9075 (Print)).

34. Ruocco V Fau - Rossi A, Rossi A Fau - Argenziano G, Argenziano G Fau - Astarita C, Astarita C Fau - Alviggi L, Alviggi L Fau - Farzati B, Farzati B Fau - Papaleo G, et al. Pathogenicity of the intercellular antibodies of pemphigus and their periodic removal from the circulation by plasmapheresis. (0007-0963 (Print)).

35. Ruocco E, Baroni A Fau - Wolf R, Wolf R Fau - Ruocco V, Ruocco V. Life-threatening bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris. (0738-081X (Print)).

36. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, Brunetti G, Romano F, Lo Schiavo A. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013;31(4):382-90.

37. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. (1432-069X (Electronic)).

38. Sethy PK, Khandpur S Fau - Sharma VK, Sharma VK. Randomized open comparative trial of dexamethasone-cyclophosphamide pulse and daily oral cyclophosphamide versus cyclophosphamide pulse and daily oral prednisolone in pemphigus vulgaris. (0973-3922 (Electronic)).

39. Sharma VK, Khandpur S. Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris.

(1365-2230 (Electronic)).

40. Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur J Dermatol.* 2015;25(2):103-13.

41. Smith Tj Fau - Bystryn JC, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. (0003-987X (Print)).

42. Virgolini L, Marzocchi V. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. Successful result in refractory Pemphigus vulgaris: report of a case. (1592-8721 (Electronic)).

43. Werth VP, Fivenson D Fau - Pandya AG, Pandya Ag Fau - Chen D, Chen D Fau - Rico MJ, Rico Mj Fau - Albrecht J, Albrecht J Fau - Jacobus D, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. (1538-3652 (Electronic)).

44. Zillikens D, Derfler K Fau - Eming R, Eming R Fau - Fierlbeck G, Fierlbeck G Fau - Goebeler M, Goebeler M Fau - Hertl M, Hertl M Fau - Hofmann SC, et al. Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. (1610-0387 (Electronic)).

9.4 APÊNDICE 4:

9.4.1 Figura 1 – Fluxograma de tratamento para pênfigos

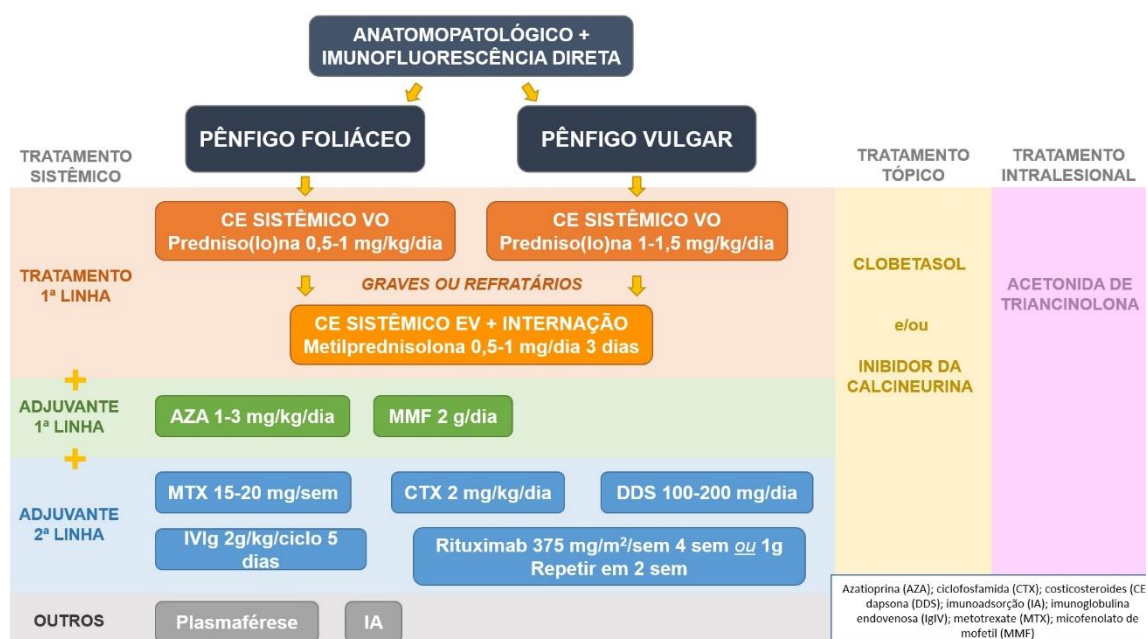
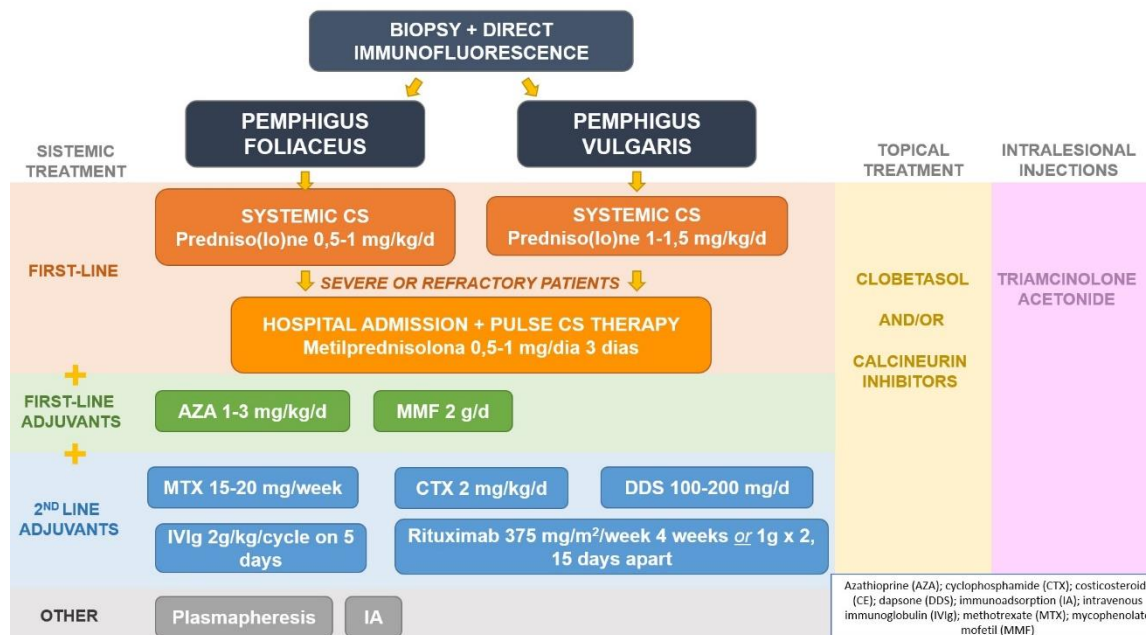


Figure 1 – Flowchart for tratment of pemphigus



APÊNDICE 5: Questionário encaminhado aos participantes da pesquisa**MESTRADO PROFISSIONAL EM CLÍNICA MÉDICA
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO EM DERMATOSES BOLHOSAS**

Estas afirmações são baseadas na literatura e na prática do serviço na condução dos pênfigos e penfigoides. Devem compor um protocolo de atendimento para o ambulatório de dermatoses bolhosas do serviço. Para tanto, gostaríamos da opinião de experts de outras instituições sobre os itens e seus comentários. Agradecemos a colaboração.

Em relação aos pênfigos (foliáceo e vulgar) e penfigoide bolhoso, responda se concorda, discorda ou é indiferente às afirmações:

1) Diagnóstico das doenças bolhosas deve se basear na história clínica, exame físico e exames complementares: anatomopatológico e imunofluorescência direta.

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

2) Deve-se proceder solicitação de exames complementares para auxiliar na avaliação de gravidade do paciente com doença bolhosa: hemograma completo, função renal, eletrólitos, função hepática, coagulograma, glicemia, sorologias e radiografia de tórax. Além disso, BetaHCG deve ser solicitado para mulheres em idade fértil.

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

3) São considerados critérios de tratamento em regime de internação hospitalar: alteração de sinais vitais ou rebaixamento do nível de consciência, sinais de sepse, desidratação moderada a grave,

acometimento de grande extensão de superfície corpórea, investigação de neoplasias ou outros desencadeantes.

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

4) Quanto ao tratamento dos pênfigos (foliáceo e vulgar):

4.1) A primeira escolha terapêutica são os corticosteroides sistêmicos, prednisona na dose de 0,5 – 1 mg/kg/dia ou equivalente. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

4.2) Como adjuvante de primeira escolha está a azatioprina, que pode ser introduzido após a observação da resposta à corticoterapia ou concomitantemente, a depender da avaliação de gravidade do paciente (dose de 1-3 mg/kg/dia), tendo efeito de medicação poupadora de corticoide (nível de evidência 2B e grau de recomendação B).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

4.3) Apesar da pulsoterapia não ter diferença estatística na literatura quando comparada ao uso da prednisona oral em relação à resposta completa, pode ser uma escolha quando paciente se apresenta grave (metilprednisolona 500-1000mg/dia por três dias). (nível de evidência 4 e grau de recomendação C).

- a) Concordo

- b) Discordo
- c) Indiferente

4.4) A literatura recomenda o micofenolato de mofetila como droga adjuvante de primeira escolha, com equivalência à azatioprina, além de menor tempo para obtenção de controle da doença quando comparado ao uso de corticosteroides isoladamente. Entretanto, existe uma dificuldade de acesso nacional à medicação para essa indicação. (nível de evidência 2B e grau de recomendação B).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

4.4.1) Ciclofosfamida, metotrexato e dapsona podem ser terceira linha de associação terapêutica com a intenção de poupar corticoide, embora o nível de evidência seja baixo segundo a literatura. Pulso de ciclofosfamida pode ser opção para casos graves que não respondem ao corticoide.

- d) Concordo
- e) Discordo
- f) Indiferente

4.5) O rituximabe é utilizado como imunossupressor de segunda linha para pacientes refratários ou não respondedores aos adjuvantes de primeira linha, segundo guias internacionais. Porém existe dificuldade nacional de prescrição dessa medicação, visto que só existem protocolos de seu uso direcionado à artrite reumatoide e linfoma. (nível de evidência 2B e grau de recomendação B). Em casos específicos, graves e refratários a outros tratamentos, sua indicação deve ser considerada no mesmo patamar da imunoglobulina.

- a) Concordo

- b) Discordo
- c) Indiferente

4.6) A Imunoglobulina intravenosa (IgIV) pode ser usada como terceira linha de abordagem de casos graves que não responderam à corticoterapia e associações e pode ser considerada em casos de pacientes graves e sépticos, que não podem receber mais imunossupressão. (nível de evidência 3 e grau de recomendação C)

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

5. Em relação ao tratamento do penfigoide bolhoso (PB):

5.1) Em caso de doença leve e/ ou localizada, a corticoterapia tópica pode ser utilizada como primeira escolha. Uma opção de corticoterapia tópica é o clobetasol creme ou pomada 0,05%. Segundo a literatura, uma dose de 30-40 g/dia pode ser aplicada em todo corpo, se doença extensa, nas áreas afetadas e não afetadas, poupando a face, em duas aplicações. Se doença localizada, 20 gramas/ dia pode ser utilizado nas lesões. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

5.2) Se doença extensa, corticoterapia sistêmica deve ser introduzida. Dose de escolha 1mg/dia de prednisona. (nível de evidência 1B e grau de recomendação A). Uma dose menor de 0,5 – 0,75 mg/kg/dia, para os casos mais leves, pode ser considerada (nível de evidência 5 e grau de recomendação D).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

5.3) A escolha de uma terapia adjuvante ou alternativa depende da disponibilidade, do custo, da experiência prática e da presença de contraindicações específicas. O uso de uma terapia imunossupressora / imunomoduladora com efeito potencialmente poupador de corticosteroides deve ser considerado na presença de contraindicações para corticosteroides orais e de comorbidades (como diabetes, osteoporose grave, problemas cardiovasculares significativos). No entanto, não há evidências positivas que apoiem seu uso como um tratamento de primeira linha e, portanto, não são validados.

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

5.4) A tetraciclina, acompanhada ou não da nicotinamida pode ser utilizada como terapia de segunda escolha. Outras opções terapêuticas de segunda escolha são a doxiciclina (200mg/dia). (nível de evidência 2B e grau de recomendação B) e a dapsona (100-200 mg/dia) (nível de evidência 3B e grau de recomendação B).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

5.5) Na doença generalizada, as medicações a seguir podem ser utilizadas como terapia adjuvante: azatioprina (1-3mg/kg/dia) (nível de evidência 1C e grau de recomendação A), micofenolato mofetil (2g/

dia) (nível de evidência 2B e grau de recomendação B), clorambucil (2-4 mg/dia) (nível de evidência 3B e grau de recomendação B) e a ciclosporina (3-5mg/kg/dia) (nível de evidência 5 e grau de recomendação D).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

6) É considerado controle da atividade de doença o momento em que novas lesões deixam de aparecer e antigas começam a curar. O momento em que novas lesões já deixaram de surgir e aproximadamente 80% das lesões antigas curaram, que é o final da fase de consolidação, após mínimo de duas semanas de tratamento, pode-se fazer redução da corticoterapia.

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

7) Além dos aspectos clínicos, a imunofluorescência indireta auxilia na avaliação de controle da doença a partir da titulação de anticorpos. Titulação em queda pode ser uma forma de avaliar resposta positiva ao tratamento.

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

8) Completa remissão em terapia: é definida como ausência de novas lesões ou estabilização das lesões antigas enquanto o paciente está com mínima terapia (prednisolona (ou equivalente) $\leq 10\text{mg/dia}$ pelos últimos 2 meses).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

9) Os pacientes que receberão corticoterapia prolongada deverão receber tratamento para estrogiloidíase disseminada com ivermectina (12 mg dose única) ou albendazol (400mg por três a cinco dias), além de associação de protetor gástrico diário e suplementação de carbonato de cálcio e vitamina D (500mg/ 400UI 12/12 horas). Bifosfonados (alendronato, risedronato) são recomendados para pacientes de risco (mulheres pós menopausa, homens > 50 anos em tratamento com corticoide por mais de 3 meses).

- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

10) Outras recomendações aos pacientes que receberão corticoterapia prologada ou terapia imunossupressora incluem densitometria óssea de rastreio quando indicada, vacinação recomendada para imunossuprimidos segundo calendário vacinal do Ministério da Saúde. Vacinas com vírus vivos atenuados devem ser desaconselhadas.

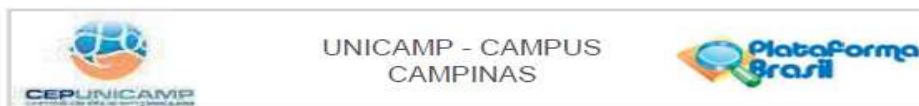
- a) Concordo
- b) Discordo
- c) Indiferente

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1:

Aprovação do projeto na Plataforma Brasil

	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Desenvolvimento de protocolo para doenças bolhosas autoimunes (pênfigos) para uso interno no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)		
Pesquisador: LORENA VISENTAINER		
Área Temática:		
Versão: 4		
CAAE: 64489617.8.0000.5404		
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 2.259.781		
Apresentação do Projeto:		
Trata-se de um projeto para mestrado profissional, com finalidade de elaborar um protocolo para atendimento de doenças bolhosas. O processo de elaboração compreendem:		
1-estudo da literatura,		
1a-levantamento de informações por meio de busca ativa no Hospital de Clínicas para definir perfil epidemiológico dos pacientes, características de sua doença, medicações endovenosas, orais e tópicas específicas que são fornecidas e a disponibilidade de equipes multidisciplinares que participam do tratamento de pacientes internados e em seguimento ambulatorial.(ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)		
1b-será realizada pesquisa da existência de serviços de menor complexidade no Município de Campinas, como ambulatórios de feridas, que possam realizar o seguimento ambulatorial dos pacientes que obtiverem alta, através de consultas ou atendimentos domiciliares caso haja necessidade,(ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)		
Segunda etapa: No segundo semestre, será desenvolver metodologia para imunofluorescência indireta, em parceria com o Laboratório de Patologia Clínica, e consolidar técnicas da Anatomia Patológica, o que será o grande desafio do projeto e enriquecerá o serviço da Unicamp, um dos poucos do país com este diferencial.(ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)		



Continuação do Parecer: 2,259,781

Terceira etapa: Será feita a adequação do modelo de protocolo realizado, baseados nos guidelines internacionais, aos materiais e serviços disponíveis no Hospital de Clínicas da Unicamp que forem levantados através da etapa 1.

POPULAÇÃO A SER ESTUDADA A população alvo desse estudo será pacientes com diagnóstico de dermatoses bolhosas autoimunes que são referenciados ou procuram atendimento no Hospital de Clínicas da Unicamp. Assim sendo, espera-se por meio da padronização dos passos para o diagnóstico e do estabelecimento de escalas terapêuticas de acordo com a resposta do paciente, facilitar ao profissional médico a condução dessa patologia, fornecer manejo otimizado ao paciente, evitar gastos desnecessários ao hospital e possibilitar eventual pedido de compra de medicações que sejam preconizadas no tratamento, mas que o Hospital ainda não disponha.

Objetivo da Pesquisa:

ALTERADO PARA:

Objetivo Primário:

O objetivo principal desse trabalho é o desenvolvimento e validação de um protocolo de Doenças Bolhosas para ser utilizado futuramente como guia nas dependências da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que possa contribuir efetivamente com o setor de Dermatologia do Hospital de Clínicas.

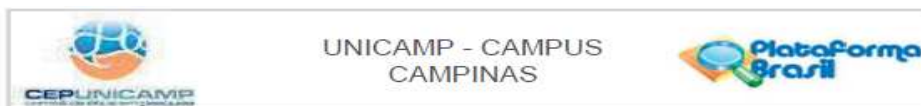
Objetivo Secundário:

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer claramente os critérios diagnósticos de cada doença;
- Estabelecer quais exames devem ser solicitados aos pacientes que tiverem como hipótese diagnóstica dermatose bolhosa;
- Estabelecer a ordem de tratamento que deve ser escolhida de acordo com o quadro do paciente;
- Classificar a doença, através de escores padrões, em relação a sua gravidade para decidir o local mais adequado para tratamento e estabelecer prognóstico;
- Permitir ao médico conduzir o paciente adequadamente em nível ambulatorial após a alta hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:



Continuação do Parecer: 2,259,781

Como o objetivo desse trabalho será o desenvolvimento e aprovação de um Protocolo Assistencial para doenças bolhosas, não há riscos previstos em sua execução. Além disso, não serão sugeridos nesse Protocolo intervenções ou tratamentos que não são preconizados na literatura, bem como métodos diagnósticos que não são validados.

Para a aplicação do Protocolo nos pacientes, um novo projeto deverá ser submetido ao CEP, acompanhado de um TCLE que deverá ser assinado pelos pacientes que forem contemplados.

Benefícios:

Visto que muitos profissionais médicos, incluindo dermatologistas, tem dificuldade de manejo de doenças dermatológicas de maior gravidade, a execução desse trabalho permitirá auxiliar esses profissionais na abordagem e seguimento desses pacientes no Hospital de Clínicas da Unicamp. Outro possível benefício relacionado a execução desse trabalho, será a possibilidade de realizar pedidos de compras de medicações ou materiais, à

Superintendência do Hospital de Clínicas, que não estejam disponíveis em nosso serviço, mas que são preconizadas de acordo com a literatura e guidelines anteriores

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador descreve necessidade de contato com paciente para definir o perfil epidemiológico dos pacientes, bem como características de sua doença, medicações orais, endovenosas ou tópicas que são fornecidas, assim como a disponibilidade de equipe multidisciplinar. Para obter essas informações, é necessário contato com paciente e responsáveis pelas informações supra requeridas. Assim sendo, é necessário que tenha um instrumento de coleta desses dados, portanto elaboração desse instrumento, o mesmo ocorre para identificar os serviços que atendem a esta patologia, existentes no município, pois para obter essa informação terá que solicitar para algum órgão/serviço etc. (ALTERADA REDAÇÃO DO PROJETO E JUSTIFICOU QUE SERÁ ANÁLISE DO PRONTUÁRIO RESPECTIVAMENTE) PORÉM, CONFORME Carta Circular nº. 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS, A DECISÃO EM SOLICITAR TCLE PARA PACIENTE EM TRATAMENTO, MESMO QUE OS DADOS SEJAM COLHIDOS DE PRONTUÁRIO E NÃO OCORRA NENHUM CONTATO COM O MESMO. ESTA CEP REFORÇA QUE O PRONTUÁRIO É DO PACIENTE. (ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)

→A Padronização da metodologia de imunofluorescência para esta patologia, deve estar descrita na literatura ou já protocolados em laboratório. Caso não existe, será necessário descreve-lo com auxílio do pessoal de laboratório. (JUSTIFICOU E FOI REDIGIDO DE MANEIRA SUSCINTA O PROTOCOLO NO PROJETO DE PESQUISA)

A participação dos profissionais desse (s) serviços também deverão ser devidamente registrados.



Continuação do Parecer: 2,250,781

portanto considera-se imprescindível a assinatura do TCLE, dos pacientes se serão contatados bem como os profissionais para levantamento de dados tanto do hospital quanto do município.(ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)

- Apresentou folha de rosto devidamente preenchido e assinado, PB Informações Básicas, vínculo institucional e autorização do local onde ocorrerá a coleta de dados.

- apresentar TCLE juizes (ATENDIDA)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide considerações e conclusões.

As informações em relação as medicações padronizadas no hospital para uso interno serão obtidas através de contato com a farmácia do hospital que disponibiliza as medicações.

Recomendações:

vide considerações e conclusões.

As informações em relação as medicações padronizadas no hospital para uso interno serão obtidas através de contato com a farmácia do hospital que disponibiliza as medicações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1- Esclarecer quem serão os participantes da pesquisa. Não ficou claro se serão abordados pacientes ou funcionários da HC. Caso o projeto contemple a participação destes sujeitos, a pesquisadora deverá elaborar TCLE para pacientes/funcionários para colher dados epidemiológicos, medicações etc; (ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)

2- apresentar autorização dos responsáveis pelos locais de coleta (ambulatório de dermatologia)(ATENDIDA) FALTOU DO SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO PARA CONSULTA AO PRONTUÁRIO(NÃO RESPONDIDA)(ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)

3- como e com quem obter informações do município sobre serviços existentes? (Secretario da Saúde?(NÃO RESPONDIDA)(ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)

4- elaborar instrumento de coleta de dados do paciente (APRESENTOU UMA LISTA COM NUMERAÇÃO CRESCENTE DE PACIENTES, COM ALGUMAS VARIÁVEIS, PORÉM DE DIFÍCIL COMPREENSÃO, COMO ESSA LISTA SE TRANSFORMARÁ NUM BANCO DE DADOS)(ETAPA RETIRADA PELO AUTOR)



Continuação do Parecer: 2,268,781

5- descrever o passo a passo do método de imunofluorescência para esta patologia.

6- o protocolo deverá ser testado/validado. As pessoas que participarem desse processo também deverão assinar TCLE, pois emitirá opiniões sobre o protocolo, darão sugestões, entre outros. (ATENDIDA)

7- descrever no método os passos dessa elaboração como testes e reelaborações.

As adequações e recomendações citadas acima devem ser respondidas, em carta resposta (com resposta pontual a cada um dos questionamentos) anexada a Plataforma Brasil, com concomitantes correções nos respectivos documentos, apresentadas em destaque (tarja amarela)(PARCIALMENTE ATENDIDA) (ATENDIDA)

- substituir a redação do TCLE de "Não há riscos relacionados à participação desse estudo" para "Não há riscos previsíveis. Único desconforto possível será o tempo empregado para responder as questões".(ATENDIDA)

APROVADO APÓS ATENDER PENDÊNCIAS

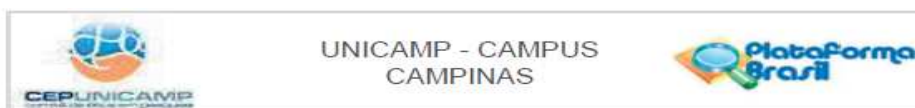
Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento



Continuação do Parecer: 2,259,781

adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_852678.pdf	25/08/2017 22:29:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa.pdf	25/08/2017 22:28:01	LORENA VISENTAINER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEjuizes corrigido.pdf	25/08/2017 22:27:04	LORENA VISENTAINER	Aceito
Outros	resposta o cep versao 3.pdf	25/08/2017 22:24:42	LORENA VISENTAINER	Aceito
Outros	Carta resposta ao CEP.pdf	24/06/2017 18:06:41	LORENA VISENTAINER	Aceito
Outros	autorizacao.pdf	24/06/2017	LORENA	Aceito



Continuação do Parecer: 2,259,781

Outros	autorizacao.pdf	18:05:58	VISENTAINER	Aceito
Outros	declaracaoresidente.pdf	03/02/2017 23:08:10	LORENA VISENTAINER	Aceito
Folha de Rosto	assinaturasuperintendentepdf.pdf	26/01/2017 15:40:18	LORENA VISENTAINER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 05 de Setembro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

10.2 ANEXO 2:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS JUIZES

Desenvolvimento de protocolo para doenças bolhosas autoimunes (pênfigos) para uso interno no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Autora: Lorena Visentainer

Orientadora: Renata Ferreira Magalhães

Finalidade: Mestrado Profissional

Local de realização do trabalho: Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Número do CAAE: 64489617.8.0000.5404

Você é convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

A condução de pacientes com doenças bolhosas sempre foi um desafio ao médico dermatologista, desde a abordagem inicial desses pacientes, bem como seu diagnóstico e tratamento corretos. Sabendo disso, decidimos desenvolver um Protocolo Assistencial para auxiliar os médicos na condução dessa patologia. O objetivo principal desse trabalho é realizar um protocolo de Pênfigo para ser utilizado como guia nas dependências da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que possa contribuir efetivamente com o setor de Dermatologia do Hospital de Clínicas.

Procedimentos:

Participando do estudo, você é convidado a: responder um questionário de avaliação do Protocolo para doenças bolhosas para uso interno no Hospital de Clínicas da Unicamp. Esse questionário será enviado juntamente com cópia do Protocolo Assistencial, via endereço eletrônico, e deverá ser respondido e enviado para o endereço: lo.visentainer@hotmail.com

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se não se sentir à vontade para avaliar o Protocolo. Não há riscos relacionados à participação desse estudo.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e Indenização:

Não haverá gasto financeiro por parte dos participantes da pesquisa. Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores:

- 1- Lorena Visentainer, "Zeferino Vaz" 888 55, R. Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas – SP, telefone: (19)35217602, email lo.visentainer@hotmail.com.
- 2- Renata Ferreira Magalhães, "Zeferino Vaz" 888 55, R. Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, Campinas – SP, telefone: (19)35217602, email renatafmagalhaes_dra@hotmail.com.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome _____ do _____ (a) _____ participante:

Contato _____ telefônico:

e-mail _____ (opcional):

_____/_____/_____. Data:

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data:

____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

10.3 ANEXO 3

ESTRATÉGIAS DE BUSCA PÊNFIGOS VULGAR E FOLIÁCEO

Pubmed 644 Search ((((((Pemphigus[MeSH Terms]) OR Pemphigus Vulgaris[MeSH Terms]) OR Pemphigus Foliaceus[MeSH Terms])) OR (((Pemphigus[Title/Abstract]) OR Pemphigus Vulgaris[Title/Abstract]) OR Pemphigus Foliaceus[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((((((((((((((Skin Diseases, Vesiculobullous[Title/Abstract]) OR Skin Disease, Vesiculobullous[Title/Abstract]) OR Vesiculobullous Skin Disease[Title/Abstract]) OR Vesiculobullous Skin Diseases[Title/Abstract]) OR Vesiculobullous Dermatoses[Title/Abstract]) OR Dermatoses, Vesiculobullous[Title/Abstract]) OR Skin Diseases, Bullous[Title/Abstract]) OR Bullous Skin Disease[Title/Abstract]) OR Skin Disease, Bullous[Title/Abstract]) OR Bullous Skin Diseases[Title/Abstract]) OR Bullous Dermatoses[Title/Abstract]) OR Dermatoses, Bullous[Title/Abstract]) OR Vesicular Skin Diseases[Title/Abstract]) OR Skin Disease, Vesicular[Title/Abstract]) OR Vesicular Skin Disease[Title/Abstract]) OR Skin Diseases, Vesicular[Title/Abstract]) OR Pustular Dermatitis, Subcorneal[Title/Abstract]) OR Dermatoses, Subcorneal Pustular[Title/Abstract]) OR Dermatitis, Subcorneal Pustular[Title/Abstract]) OR Pustular Dermatoses, Subcorneal[Title/Abstract]) OR Subcorneal Pustular Dermatoses[Title/Abstract]) OR Sneddon-Wilkinson Disease[Title/Abstract]) OR Sneddon Wilkinson Disease[Title/Abstract]) OR Subcorneal Pustular Dermatitis[Title/Abstract]))) OR (((((((((((((((((((((((((((Skin Diseases, Vesiculobullous[MeSH Terms]) OR Skin Disease, Vesiculobullous[MeSH Terms]) OR Vesiculobullous Skin Disease[MeSH Terms]) OR Vesiculobullous Skin Diseases[MeSH Terms]) OR Vesiculobullous Dermatoses[MeSH Terms]) OR Dermatoses, Vesiculobullous[MeSH Terms]) OR Skin Diseases, Bullous[MeSH Terms]) OR Bullous Skin Disease[MeSH Terms]) OR Skin Disease, Bullous[MeSH Terms]) OR Bullous Skin Diseases[MeSH Terms]) OR Bullous Dermatoses[MeSH Terms]) OR Dermatoses, Bullous[MeSH Terms]) OR Vesicular Skin Diseases[MeSH Terms]) OR Skin Disease, Vesicular[MeSH Terms]) OR Vesicular Skin Disease[MeSH Terms]) OR Skin Diseases, Vesicular[MeSH Terms]) OR Pustular Dermatitis, Subcorneal[MeSH Terms]) OR Dermatoses, Subcorneal Pustular[MeSH Terms]) OR Dermatitis, Subcorneal Pustular[MeSH Terms]) OR Pustular Dermatoses, Subcorneal[MeSH Terms]) OR Subcorneal Pustular Dermatoses[MeSH Terms]) OR Sneddon-Wilkinson Disease[MeSH Terms]) OR Sneddon Wilkinson Disease[MeSH Terms]) OR Subcorneal Pustular Dermatitis[MeSH Terms]))) Filters: Case

Reports; Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Consensus Development Conference; Consensus Development Conference, NIH; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Government Publications; Guideline; Legal Cases; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study; Practice Guideline; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Research Support, American Recovery and Reinvestment Act; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, N.I.H., Intramural; Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Research Support, U.S. Government; Retracted Publication; Retraction of Publication; Review; Scientific Integrity Review; Systematic Reviews; Technical Report; Twin Study; Validation Studies; published in the last 5 years; Humans

- Bireme 8 (tw:((tw:((tw:(pemphigus)) OR (tw:(pemphigus foliaceus)) OR (tw:(pemphigus vulgaris)) OR (tw:(pênfigo)) OR (tw:(fogo selvagem)))) AND (tw:((tw:(skin diseases, vesiculobullous)) OR (tw:(dermatopatias vesiculobolhosas)))) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS" OR "IBECS" OR "BBO" OR "CUMED" OR "HomeoIndex" OR "MedCarib" OR "coleccionaSUS") AND year_cluster:("2014" OR "2013" OR "2015"))
- Embase 193 (('pemphigus'/exp OR 'pemphigus' OR 'pemphigus vulgaris'/exp OR 'pemphigus vulgaris') AND ('pemphigus foliaceus'/exp OR 'pemphigus foliaceus') OR 'fogo selvagem'/exp OR 'fogo selvagem') AND [embase]/lim AND [2013-2017]/py AND ('bullous skin disease'/exp OR 'bullous skin disease') AND [embase]/lim AND [2013-2017]/py AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
- Scopus 74 ((TITLE-ABS-KEY (pemphigus)) OR (TITLE-ABS-KEY ("Pemphigus Vulgaris")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Pemphigus Foliaceus")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Fogo Selvagem"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Skin Diseases")) AND (TITLE-ABS-KEY (vesiculobullous))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013))
- Web of science 101 (TS=Pemphigus OR TS="Pemphigus Foliaceus" OR TS="Pemphigus Vulgaris" OR TS="Fogo selvagem") AND (TS="Skin Diseases")
- Tempo estipulado: 2013-2017. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.
- Cochrane Library 1 MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees

control study'/de OR 'case report'/de OR 'clinical article'/de OR
 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR
 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'medical record
 review'/de OR 'normal human'/de OR 'prospective study'/de OR
 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de)

- Scopus 73 (TITLE-ABS-KEY (pemphigoid)) AND (TITLE-ABS-KEY ("Skin Diseases")) AND (TITLE-ABS-KEY (vesiculobullous)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese"))
- Web of science 93 (TS= pemphigoid) AND (TS="Skin Diseases")
 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI
 Tempo estipulado=2013-2017
- Cochrane Library 1 MeSH descriptor: [pemphigoid] explode all trees