

Abordagem diagnóstica e terapêutica de penfigoide bolhoso: uma revisão de literatura

Diagnostic and therapeutic approach to bully pemphigoid: a literature review

DOI:10.34117/bjdv6n12-129

Recebimento dos originais:09/11/2020

Aceitação para publicação:07/12/2020

Silvestre Júlio Souza da Silveira

Mestre pela USP

Pós-graduado em Dermatologia

Especialista em Medicina Preventiva AMB/CFM

Professor no Unitpac e UFT

E-mail:silvestremed@gmail.com

Edson Antônio Fulanete Júnior

Médico – Unitpac

Joaquim Alves da Costa Júnior

Médico - Unitpac

Georgia Oliveira de Góis

Acadêmica de medicina-Unitpac

Larissa Tainara Baú Camera

Academica – Unitpac

Endereço para correspondência: Av. Filadélfia, 568 - St. Oeste, Araguaína - TO, 77816-540

Unitpac-Departamento de Dermatologia

E-mail:silvestremed@gmail.com

RESUMO

O penfigoide bolhoso é uma doença bolhosa autoimune subepidérmica polimórfica. Acomete principalmente os idosos, assim apresenta uma incidência e prevalência baixa em países onde a população idosa ainda se apresenta como minoria. Possui manifestação clínica variável com placas urticariformes que evoluem com bolhas de aproximadamente 1 a 4 cm, sendo tensas e com conteúdo claro ou hemorrágico, que se distribuem principalmente em áreas flexurais, particularmente face interna das coxas, virilhas, axilas e parte inferior do abdome, podendo acometer todo o corpo, embora alguns doentes apresentem doença de forma localizada. Seu diagnóstico leva em consideração o quadro clínico compatível, associado a exames histopatológico com hematoxilina e eosina e imunofluorescência direta e indireta. A doença pode persistir durante meses ou anos, com períodos de remissão e de exacerbação. O tratamento tem como base o uso de glicocorticoides tópicos e sistêmicos, além de alguns pacientes necessitarem do tratamento adjunto com imunossupressores. O objetivo deste estudo é descrever o penfigoide bolhoso, enfatizando o diagnóstico e tratamento de tal afecção com a

finalidade de auxiliar aos profissionais médicos na suspeição e condução do caso clínico. Realizado a partir de revisão de literatura em plataformas online.

Palavras chave: Penfigoide, Dermatose bolhosa, Doença autoimune.

ABSTRACT

Bullous pemphigoid is a polymorphic subepidermal autoimmune bullous disease. It mainly affects the elderly, thus presenting a low incidence and prevalence in countries where the elderly population still presents itself as a minority. It has a variable clinical manifestation with urticarial plaques that evolve with bubbles of approximately 1 to 4 cm, being tense and with a clear or hemorrhagic content, which are mainly distributed in flexural areas, particularly the inner side of the thighs, groins, armpits and lower abdomen, it can affect the whole body, although some patients have localized disease. Its diagnosis takes into account the compatible clinical picture, associated with histopathological exams with hematoxylin and eosin and direct and indirect immunofluorescence. The disease can persist for months or years, with periods of remission and exacerbation. Treatment is based on the use of topical and systemic glucocorticoids, in addition to some patients requiring adjunct treatment with immunosuppressants. The aim of this study is to describe bullous pemphigoid, emphasizing the diagnosis and treatment of such ailment in order to assist medical professionals in the suspicion and management of the clinical case. Performed from literature review on online platforms.

Keywords: Pemphigoid, Bullous dermatosis, Autoimmune disease.

1 INTRODUÇÃO

O penfigoide bolhoso pertence ao grupo de doenças autoimunes com comprometimento cutâneo contra componentes moleculares da membrana basal que levam à formação de bolhas na pele, geralmente observada em idosos (YANCEY; LAWLEY, 2017). Neste caso ocorre ativação do complemento pelos autoanticorpos levando a formação de infiltrado celular inflamatório que prejudica a zona da membrana basal e favorece a formação de vesículas subepidérmicas. (MOREIRA; RODRIGUES; MOTA, 2013)

Os sinais e sintomas são inespecíficos, podendo haver lesões eczematosas, urticariformes, papulosas e pruridos. Normalmente as bolhas são grandes, em média de 1 a 4 cm, e tensas, com conteúdo claro, e as vezes hemorrágica, devido a destruição dos capilares superficiais do processo de separação da camada subepidérmica. Não há indícios de um componente genético no desencadeamento desta patologia, e os casos parecem ocorrer de forma esporádica (BORELLI, 2016).

Por se tratar de uma resposta autoimune, esta patologia se caracteriza pela presença de autoanticorpos IgG contra dois antígenos (BP 180 e BP 230) nos hemidesmossomos da membrana basal da epiderme. Por isso o diagnóstico de penfigoide bolhoso vai além dos aspectos clínicos, necessitando de pesquisa histopatológica e imunológica (PARKER; MACKELFRESH, 2011)

De acordo com Chagury (2016) a incidência mundial de penfigoide bolhoso é calculada entre 0,2 e 1,4 por 100.000 pessoas/ano, com estimativa de aumentar esse valor conforme o envelhecimento da população.

Assim, de acordo com as novas projeções da Organização das Nações Unidas (ONU) o número de idosos de 60 anos e mais no mundo era de 202 milhões (8%) em 1950, passou para 1,1 bilhão (13,5%) em 2020 e deve alcançar 3,1 bilhões (28,2%) em 2100. O crescimento absoluto foi de 15,2 vezes. No Brasil, o processo de envelhecimento populacional é ainda mais rápido que o da população mundial. O número de brasileiros idosos de 60 anos e mais era de 2,6 milhões (4,9%) em 1950, passou para 29,9 milhões (14%) em 2020 e deve alcançar 72,4 milhões (40,1%) em 2100. O crescimento absoluto foi de 27,6 vezes. (ALVES, 2019).

Segundo o IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2019) a tábua de mortalidade projetada para o ano de 2018 forneceu uma expectativa de vida de 76,3 anos para o total da população, um acréscimo de 3 meses e 4 dias em relação ao valor estimado para o ano de 2017. Deve-se ao conjunto de ações e fatores combinados que promovem melhorias nas condições de vida e no controle de doenças para diminuição dos níveis de mortalidade e o conseqüente aumento na expectativa de vida dos brasileiros ao longo dos anos

A medida que a idade se prolonga, fatores de proteção fisiológicos já estão possivelmente comprometidos, facilitando a ação de agentes agressivos ou desordens estruturais que geralmente ganham poder lesivo ao organismo desses indivíduos. O tecido tissular não escapa dessa ação, sendo um dos mais acometidos com a longevidade da população. O aparecimento de patologias na pele representa um dos mais altos na população idosa (LIRA et al, 2012).

Das doenças de pele, a incidência de dermatoses bolhosas em pessoas idosas não são raras, particularmente as dermatoses bolhosas autoimunes, tais como penfigoide bolhoso. A razão para isso não é inteiramente clara, mas pode ser devido a relação do desregulamento imunológico que ocorre com o envelhecimento (TEIXEIRA et al, 2014).

Diante do exposto, é de fundamental importância que os profissionais da saúde tenham o conhecimento sobre tal afecção, mediante se deparar com esse tipo de dermatose bolhosa. Devido aos poucos trabalhos científicos sobre este tema proposto, este tem o intuito de esclarecer aos profissionais médicos os métodos de diagnóstico e tratamento do penfigoide bolhoso, também por se tratar de uma patologia que é um importante diagnóstico diferencial pouco pensando nos serviços de saúde.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, na qual foi realizada uma pesquisa bibliográfica com o seguinte tema: Abordagem diagnóstica e terapêutica de Penfigoide Bolhoso. Os descritores para a pesquisa foram: penfigoide bolhoso, dermatoses bolhosas, diagnóstico e tratamento de penfigoide bolhoso e dermatoses autoimunes.

As estratégias de busca tiveram a finalidade de localizar estudos publicados em português e inglês, utilizando-se para isso as bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medline via portal PUBMED, BIREME via portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), biblioteca on-line Scientific Electronic Library Online – SciELO e a Cochrane a partir de 2010.

Nesta revisão, foram incluídas revisões sistemáticas, artigos randomizados e controlados, meta-análises, guidelines britânico e alemão reconhecidos pela comunidade científica, relatos de casos, teses, dissertações e publicações de estudos abordando o tema penfigoide bolhoso. Foram excluídos deste trabalho os resumos, opiniões de especialistas, artigos com análise estatística insuficiente e trabalhos anteriores à 2010.

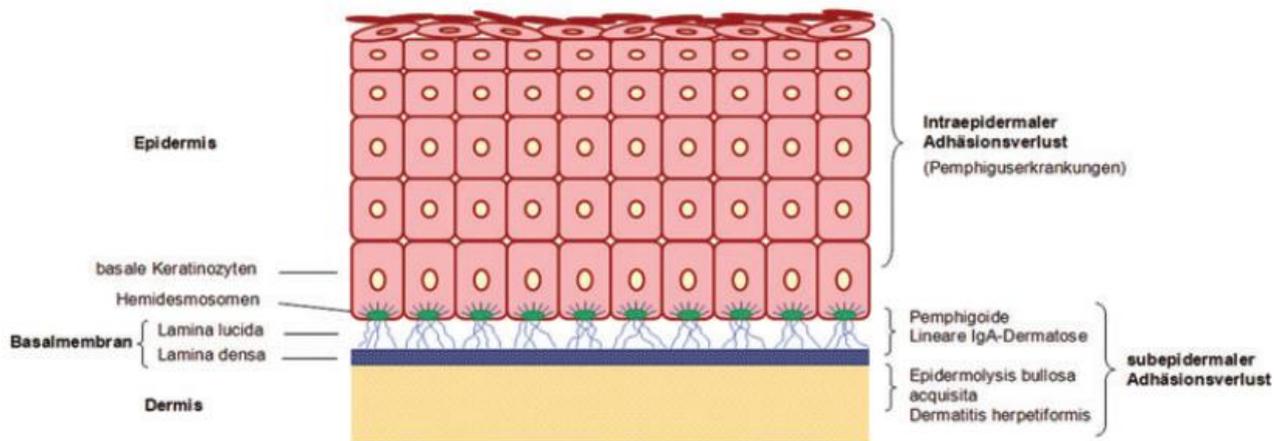
3 TECIDO TISSULAR

A pele compõe-se de três grandes camadas de tecidos: a superior (epiderme); intermediária (derme); e a profunda (hipoderme ou tecido subcutâneo), e tem como principal função a barreira física, impedindo a saída e entrada de elementos que poderiam alterar toda estrutura vital do organismo. Possui anexos cutâneos que auxiliam em várias outras funções, seja o controle térmico corporal pelas glândulas sudoríparas, o sebo impermeabilizante e lubrificante da pele pelas glândulas sebáceas, além disso há também a função de defesa imune devido ao SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue). (BELDA JR., DI CHIACCHIO, CRIADO, 2014; WOLFF; JOHSON; SAVEDRA, 2015)

A epiderme é constituída por epitélio estratificado cuja espessura apresenta variações topográficas desde 0,04 mm nas pálpebras até 1,6 mm nas regiões palmoplantares. O epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da pele possui quatro tipos de células: queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e de Merkel. Os queratinócitos são as células em maior número na epiderme, elas se diferenciam e deslocam pelo epitélio da porção basal em direção a superfície e estão ligadas por junções desmossômicas. Os queratinócitos basais estão unidos à derme por estruturas que compõem a zona da membrana basal que são complexo filamentos de queratina-hemidesmossomas, placa densa sub-basal, filamentos ancorantes, lâmina lúcida, lâmina basal, fibrilas ancorantes e área da

sublâmina densa. Nesta zona esses elementos mantêm a epiderme aderida a derme, e caso ocorra alguma anormalidade estrutural nessa porção da epiderme poderá levar a formação de bolhas (Figura 1). Caso o organismo venha a desenvolver anticorpos contra os elementos da zona de membrana basal, como no penfigoide bolhoso, pode resultar em bolha subepidérmica. (BELDA JR., DI CHIACCHIO, CRIADO, 2014).

Figura 1. Estrutura da pele e local de perda de adesão em doenças bolhosas autoimunes. Representação esquemática da epiderme e derme com o sítio de perda de adesão dos diferentes distúrbios bolhosos auto-imunes da pele. (Fonte: KNEISEL; HERTL, 2011)



A camada abaixo da epiderme é a derme que compreende denso estroma fibroelástico, no qual localiza-se as estruturas vasculares e nervosas, e os órgãos anexiais da pele, as glândulas sebáceas e sudoríparas e os folículos pilosos. A terceira camada da pele, mais profunda, a hipoderme, compõe-se de basicamente de tecido adiposo. (RIVITTI, 2014; WOLFF; JOHSON; SAVEDRA, 2015)

4 PENFIGOIDE BOLHOSO

O penfigóide bolhoso é uma doença autoimune adquirida específica de órgão na qual a perda de integridade da junção dermo-epidérmica resulta na formação de bolhas e erosões. (MENDES-BASTOS; CUNHA; CARDOSO, 2015)

Seguindo a mesma linha conceitual Silva et al (2017) refere que esta é uma doença autoimune caracterizada pela formação de bolhas na pele e, menos frequentemente, nas mucosas, mediada por anticorpos direcionados contra a membrana basal cutânea.

Esta patologia pertence ao grupo de doenças autoimunes vesico-bolhosas subepiteliais que, ocorre a produção de autoanticorpos dirigidos contra antígenos de 230 KD e 180 KD designados como BPAG1 e BPAG2, respectivamente, do hemidesmosomos, estrutura celular responsável pela adesão

celular epitelial presente na membrana basal (MOREIRA, RODRIGUES, MOTA, 2013; REIS-FILHO et al, 2013; ZHOU, 2016)

Essa é a doença bolhosa autoimune mais comum no ocidente, com uma incidência estimada de 6 a 7 casos por milhão por ano, atingindo preferencialmente idosos (MOREIRA, RODRIGUES, MOTA, 2013). A estimativa de incidência nos países desenvolvidos é de 0,2 a 3 casos por 100 mil habitantes por ano, afetando igualmente indivíduos de ambos os sexos sendo mais comum em idosos, podendo ocorrer em jovens e crianças (SILVA et al, 2017).

Apesar da patogenia desta afecção ainda não estar totalmente compreendida, alguns estudos anteriores trazem uma relação com outros distúrbios como diabetes mellitus, doença de Parkinson, distúrbios unipolares e bipolares, uso crônico de várias drogas e neoplasias. (TEIXEIRA et al 2014; SILVA et al 2017).

Segundo Santos e Brandão (2020), recentemente essa doença foi associada a doenças neurológicas como a doença cerebrovascular, demência, doença de Parkinson, epilepsia e esclerose múltipla, além de poder ser desencadeado por medicamentos, como captopril, enalapril, furosemida, espironolactona, amiodarona, losartana, betabloqueador, ibuprofeno, cloroquina, cefalexina, ciprofloxacino, entre outros

Até o momento é conhecido que o BPAG1 é um antígeno de localização hemidesmossômica intracelular, de baixa correlação com a atividade da doença. Entretanto o BPAG2 tem localização na transmembrana hemidesmossômica, mais precisamente na lâmina lúcida, a qual tem alta relação com a atividade da doença. (MOREIRA; RODRIGUES; MOTA, 2013)

Os níveis de IgG contra a porção terminal NH2 presente no domínio extracelular do BPAG2 expressa a severidade da doença, o que revela que esse terminal NH2 seja crítico na patogênese do penfigoide bolhoso. O complexo antígeno-anticorpo ativa o sistema do complemento ocasionando o recrutamento de eosinófilos e neutrófilos. No PB os anticorpos IgG e IgE partilham a mesma especificidade antigénica e que a desgranulação dos basófilos e mastócitos específica de antígeno sugere um mecanismo pelo qual a IgE pode contribuir para a formação de bolhas. (MOREIRA; RODRIGUES; MOTA, 2013)

Em um estudo norte-americano relatou que a maioria dos pacientes com PB tem anticorpos IgG ligados e circulantes direcionados para a porção extracelular não colágeno (NC16) domínio do colágeno tipo 17, uma proteína transmembranar nas células da membrana basal também conhecidas como BP180 (anteriormente BPAG2). Os pacientes com PB também exibem auto-atividade a um sistema citoplasmático da família Plakin, conhecido como BP230, do hemidesmossoma. Existem fortes

evidências para o papel patogênico destes anticorpos auto-ativos na PB, particularmente os anticorpos anti-BP180 (PARKER; MACKELFRESH, 2011).

No estudo de Mendes-Bastos, Cunha, Cardoso (2015) refere que os anticorpos IgG dirigidos ao BP180, mais especificamente ao componente extracelular justa-membranoso NC16A, são determinados como os principais auto-anticorpos designados nesta patologia, sendo responsáveis por induzir a separação dermo-epidérmica. Na fisiopatologia do PB, a ligação destas IgG ao BP180 expresso pelos queratinócitos da camada basal leva à ativação do complemento, recrutamento de células inflamatórias e libertação de proteases. Fato que ocorre também na internalização celular do BP180 mediada pela IgG anti-BP180 na superfície do queratinócito, com diminuição da coesão celular. A desgranulação de mastócitos na derme é o evento celular mais precocemente identificável na formação da lesão cutânea, seguido posteriormente pela infiltração de linfócitos e influxo de eosinófilos e neutrófilos. O enfraquecimento da junção dermo-epidérmica e a formação de bolhas tensas dependerá desta cascata inflamatória de gênese autoimune.

As principais manifestações clínicas vistas nessa patologia são bolhas grandes e tensas, de conteúdo claro ou hemorrágico, que aparecem sobre a pele normal ou eritematoedematosa urticariforme e intensamente pruriginosas. As lesões estão mais presentes em áreas flexurais, particularmente face interna das coxas, virilhas, axilas e parte inferior do abdome, podendo acometer todo o corpo, embora alguns doentes apresentem doença de forma localizada. Pode haver comprometimento mucoso que ocorre em cerca de 10 a 35% dos doentes, geralmente limitado à mucosa bucal. Os lábios são raramente acometidos (RIVITTI, 2014).

A apresentação clínica é altamente variável, e apesar da sua classificação como um transtorno bolhoso, a fase inicial pode ser um prurido ou manchas urticariformes, placas, eritema, com notável ausência de bolhas. Esta é chamada de fase não tóxica que pode ser difícil de se diferenciar de um prurido primário, urticária, hipersensibilidade a drogas cutâneas, eritema multiforme, ou mesmo dermatite de contato. Quando há o desenvolvimento de bolhas, elas possuem características de tamanho de 1 a 4 cm, tensa, bilateral e simétrica e tem uma predileção para a extremidades proximais de flexão e tronco. (PARKER; MACKELFRESH, 2011)

O eritema urticarial circundante pode estar presente ou as bolhas podem aparecer em uma pele normal. O prurido é comum e o envolvimento da mucosa ocorre em uma minoria de pacientes, e se acontecendo, acomete principalmente cavidade oral. As regiões ocular, nasofaríngeas, esofágicas e anogenitais são menos comumente afetadas (KNEISEL; HERTL, 2011; PARKER; MACKELFRESH, 2011)

Pode ser classificada em dois grupos principais: localizado e generalizado, o penfigoide generalizado é a forma mais comum da doença, com dezenas a centenas de bolhas disseminadas pelo corpo. Já a forma localizada permanece com as lesões confinadas a uma área, e alguns pacientes portadores dessa forma podem apresentar disseminação das lesões, evoluindo para a forma generalizada (MIHÁLYI et al, 2012).

O diagnóstico baseia-se na combinação do quadro clínico típico, na realização da biópsia lesional da borda de uma bolha intacta (ou outro tecido inflamado / afetado, urticariforme ou eczematoso) para coloração de hematoxilina e eosina (H&E) e uma biópsia de pele de uma área **perilesional** para imunofluorescência direta (DIF), sendo esse último, essencial para o diagnóstico (FELICIANE et al, 2015). E amostra de soro para teste de imunofluorescência indireta (IIF) e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para detectar anticorpos circulantes da zona da membrana basal (LEIFERMAN, 2019).

As características clínicas que sugerem penfigoide bolhoso em pacientes com idade superior a 60 anos incluem: Doença de pele caracterizada com bolhas tensas e erosões que ocorrem sem outra causa identificável; Gengivite descamativa ou mucosite envolvendo mucosas oral, ocular, nasal, genital, anal, faríngea, laríngea e / ou esofágica; Prurido inexplicável, erupções eczematosas pruriginosas ou placas urticariformes (LEIFERMAN, 2019).

Em paciente com quadro clínico sugestivo, inicia-se a investigação com o exame histopatológico lesional e perilesional. Na biópsia para histopatologia (coloração H&E) devem ser retiradas da pele lesada, de preferência de uma vesícula intacta ou da borda de uma bolha intacta. A amostra deve incluir a borda da bolha e o tecido imediatamente adjacente. Os resultados esperados são: presença de lesões bolhosas subepidérmicas (com numerosos eosinófilos dentro da fenda), espongirose eosinofílica (particularmente em lesões iniciais), infiltrado superficial de células inflamatórias dérmicas de intensidade variável com linfócitos, eosinófilos e neutrófilos (GOMES et al, 2019; YANCEY; LAWLEY 2017; LEIFERMAN, 2019).

Com a biópsia em hematoxilina e eosina não é possível diferenciar o penfigoide bolhoso de outras doenças bolhosas subepidérmicas apenas com exames histológicos rotineiros (YANCEY; LAWLEY 2017).

O teste de imunofluorescência direta (IFD) é considerado padrão-ouro para confirmação diagnóstica., onde a amostra deve ser da margem **perilesional** não lesiona. Na IFD, observa-se depósitos lineares de IgG e/ou C3 na membrana basal ao longo da junção dermo-epidérmica. Porém, convém lembrar que tais achados não são específicos para a doença em questão, podendo também ser

encontrados em outras dermatoses. Logo, cabe a importância de realizar a técnica “Salt-Split Skin”, onde a amostra é incubada em 1 mol/L de cloreto de sódio (NaCl), sendo possível observar se os anticorpos do doente se ligam ao lado epidérmico ou dérmico, uma vez que quando aderidos no lado epidérmico ou ambos os lados reforça o diagnóstico de penfigoide bolhoso, por ser altamente específico (MESESES, 2018).

De acordo com a British Association of Dermatologic (2017) o penfigoide bolhoso não possui cura, mas através do tratamento pode-se controlar tal condição. Entretanto, essa doença na grande maioria das vezes desaparece por si só depois de cinco anos.

O tratamento tem como principal objetivo controlar a sintomatologia, bem como minimizar os efeitos adversos graves ocasionados pelos medicamentos. Além disso, o mesmo tem o intuito de prevenir/reduzir o risco de recorrência e melhorar a qualidade de vida do doente (FELICIANI et al, 2015).

O melhor tratamento estabelecido é o uso de corticóide sistêmico (prednisona e prednisolona), resultando em supressão da inflamação e das bolhas geralmente em 24-48 horas após o início da terapia, uma vez que a síntese de anticorpos não precisa ser reduzida para interromper a formação de bolhas no penfigoide bolhoso. A prednisona normalmente é a droga de escolha devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, onde sua dose recomendada é de 0,75 - 1mg/kg/dia na doença severa, 0,5mg/kg/dia na doença moderada e 0,3mg/kg/dia na doença mais localizada. Apesar de o seu uso sistêmico ser a terapêutica de escolha, o uso corticoide tópico (propionato de clobetasol) é recomendado sempre que possível (KIRTSCHIG et al, 2010; FELICIANI *et al*, 2015; SIMÕES, FERREIRA, 2018).

Sempre antes de iniciar uma terapia imunossupressora, é necessário conhecer as indicações, contraindicações, seus efeitos adversos e as interações medicamentosas a fim de minimizar seus efeitos adversos. Além disso, é importante solicitar exames como hemograma, creatinina, sódio, potássio, transaminases, gama-glutamil transferase, fosfatase alcalina, proteínas totais e frações proteicas, glicemia de jejum, sorologia para hepatite B e C e vírus da imunodeficiência humana (HIV) e uma radiografia de tórax, a fim de obter um controle do paciente em relação a reação medicamentosa (PORRO, FILHO E SANTI, 2019; BRESSAN et al 2010).

Convém lembrar que existem outros tratamentos como azatioprina, antibióticos anti-inflamatórios, metotrexato, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, clorambucilo, rituximab, entre outros, que podem ser levados em consideração (SIMÕES; FERREIRA, 2018).

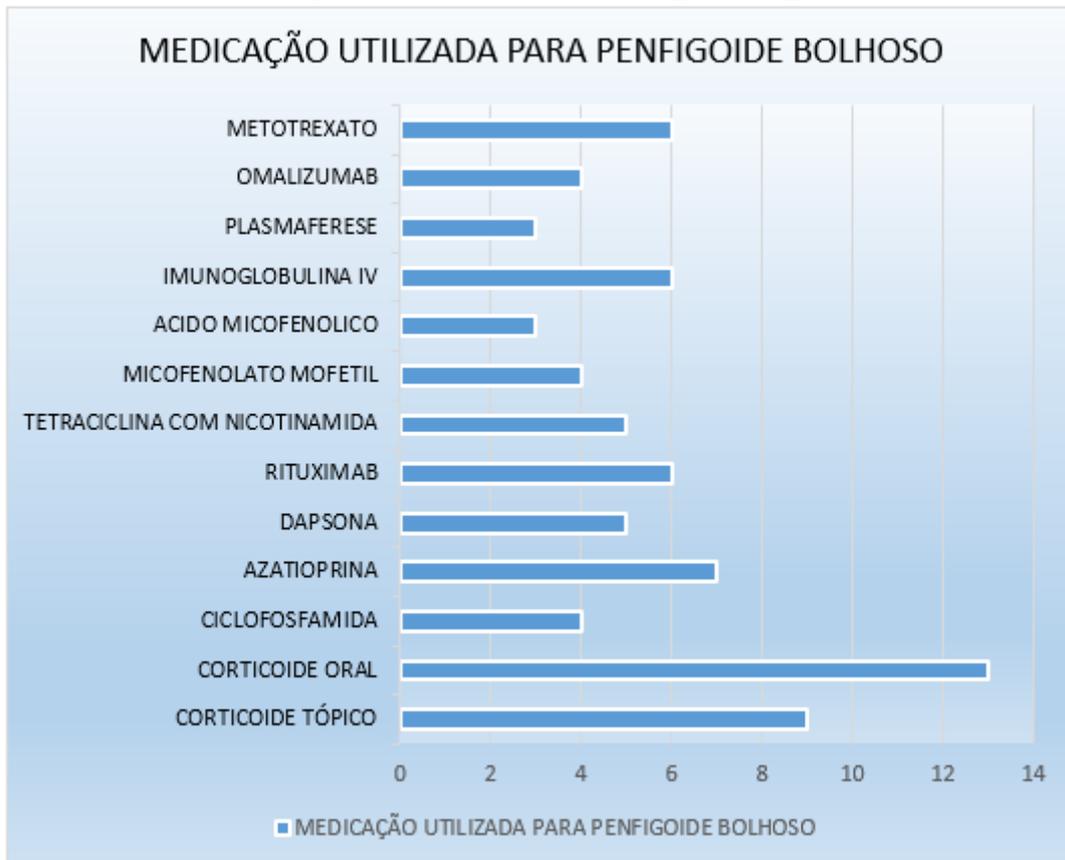
Em casos leves de penfigoide bolhoso, os fármacos como a dapsona ou o tratamento combinado com tetraciclina e niacinamida podem ter efeitos poupadores de esteróides. Já em casos moderados, a azatioprina com 2-3 mg por dia pode ser eficaz. O tratamento mais agressivo como plasmaferese e ciclofosfamida é raramente necessário, mas quando utilizado é altamente satisfatório. (KIRTSCHIG et al, 2010).

5 DISCUSSÃO

Através do que foi explanado para o diagnóstico do penfigoide bolhoso, foi consenso entre os autores que para se chegar ao diagnostico desta patologia faz-se necessário realizar além da suspeita clínica, a histopatologia e a imunofluorescencia, seja ela direta e/ou indireta.

A partir dos trabalhos analisados ao longo desta pesquisa foram citados os seguintes tipos de terapeutica listados na tabela 1. Esses medicamentos representam a linha de conduta para o penfigoide bolhoso em diversos países nos últimos oito anos. A partir disso, segue abaixo uma análise de todas as terapias citadas.

Tabela 1 – Principais medicamentos citados ao longo dos artigos analisados.



No Fórum Europeu de Dermatologia (European Dermatology Forum) e com a Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia (European Academy of Dermatology and Venereology) de 2015 foi referido que os três principais objetivos do tratamento:

- Controlar a dermatose, o prurido, e reduzir o risco de recorrência;
- Melhorar a qualidade de vida dos doentes;
- Evitar efeitos adversos da medicação.

Deste modo, é fundamental a escolha de uma terapêutica primária, seja ela tópica ou sistémica, para realizar os tratamentos locais adequados e o envolvimento de toda uma equipe prestadora de cuidados. (MENDES-BASTOS; CUNHA; CARDOSO, 2015)

Alguns autores seguem a linha de raciocínio para o tratamento de penfigoide bolhoso baseado na área de superfície corporal, como mencionada por Eming (2015) que divide da seguinte forma:

- Área de superfície corporal < 10% afetada - Leve;
- Área de superfície corporal entre 10 a 30% afetada - Moderada;
- Área de superfície corporal > 30% afetada - Grave.

Apesar da maioria dos autores relatarem a utilização do corticosteroide oral na primeira linha de escolha para o tratamento, foi verificado que em alguns estudos baseados em evidências e revisões sistemáticas dos últimos anos que está ocorrendo uma mudança na forma de administração do fármaco. Na revisão sistemática indiana trazida por Singh (2011), por exemplo, faz a comparação de vários estudos e no final se chega à conclusão que a terapia tópica com corticosteroides é mais eficaz em todos os níveis da doença, até mais que o corticosteroide oral.

Segundo Parker e Mackelfresh (2011) num estudo norte americano relata que a terapia mais eficaz para penfigoide bolhoso é o corticoide tópico para as formas leve e moderada, porém percebeu que na forma grave a utilização apenas a aplicação do medicamento sobre a pele apresentou alguns casos de recidiva, necessitando a complementação do corticoide oral para auxiliar nos tratamentos mais graves. Fato relatado também na revisão sistemática de Kirtschig et al (2010), no estudo alemão de Kneisel; Hertl (2011) e de doenças de penfigoide de Schmidt e Zillikens (2012).

Nos casos que ocorrem contraindicação de corticoide ou recidiva das bolhas as pesquisas indicam a utilização de drogas imunossupressoras ou antibióticos com destaque para a azatioprina, micofenolato de mofetil, metotrexato, rituximab, omalizumab e ciclofosfamida como representantes dos imunossupressores; já os antibióticos utilizados tem-se o destaque para a tetraciclina com nicotinamida e dapsona. (BELDA JR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014; MENDES-BASTOS; CUNHA; CARDOSO, 2015; SCHWIEGER-BRIEL et al, 2012)

Segundo o Fórum Europeu de Dermatologia juntamente com a Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia no ano de 2015 recomendou uma certa atenção acerca desses medicamentos considerando-os como terapia adjuvante (segunda ou terceira escolha) sendo necessária a combinação ou a introdução posterior ao corticosteroide (FELICIANI *et al*, 2015; MENDES-BASTOS; CUNHA; CARDOSO, 2015).

Os medicamentos de segunda escolha tendo como qualidade de evidência o estudo prospectivo aleatório multicêntrico mostrando ser eficaz apenas a azatioprina e o micofenolato de mofetil. A tetraciclina combinada com nicotinamida é comprovada por estudo prospectivo aleatório de um único centro (e considerado de baixa qualidade metodológica). Já o metotrexato é baseado em série de casos e estudo retrospectivo de um único centro de pesquisa. (FELICIANI *et al*, 2015)

Os métodos de terceira escolha apenas a plasmaferese entra como estudo prospectivo aleatório multicêntrico. As imunoglobulinas intravenosas, ácido micofenólico e a ciclofosfamida são estudadas a partir de série de casos e estudo retrospectivo de um único centro. Os outros fármacos como rituximab, omalizumab são apenas descritos em relatos de caso, fator que evidencia um nível baixo de qualidade comparado aos estudos randomizados e sistemáticos. (FELICIANI *et al*, 2015; MENDES-BASTOS; CUNHA; CARDOSO, 2015; EMING 2015)

A necessidade de estudos acerca das terapêuticas citadas é de fundamental importância devido a incidência e a gravidade das reações adversas provocado por estes; apesar de apresetar alguns excelentes resultados como nos estudos de Silva *et al* (2017), Reis-Filho (2013), Moreira (2013) e Ahmed (2016); é necessário à validação destes por meio de mais estudos e pesquisas fundamentadas que irão auxiliar as futuras condutas dos profissionais médicos.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto viu-se que o penfigoide bolhoso é uma patologia com uma patogenia muito complexa em que por ser uma doença autoimune, anticorpos são produzidos pelo próprio corpo para atacar uma camada específica da pele, a membrana basal. Esta sofre danos e mudanças na estrutura da pele que são percebidas com formação de bolhas, eritemas, urticárias dentre outras manifestações. Viu-se também que esta entidade é pouco comum, mas que a medida que a população envelhece ela passa a ocorrer em maior quantidade, visto que ela é mais prevalente entre os idosos.

O diagnóstico pauta-se além da suspeita clínica, do uso de biópsia da lesão para se fazer o estudo histopatológico e principalmente de imunofluorescência direta e/ou indireta na dúvida diagnóstica com outras doenças bolhosas.

A terapêutica utilizada no penfigoide bolhoso é muito vasta, podendo-se lançar mão de corticoides tópicos até corticoides sistêmicos, além de drogas imunomoduladoras e antibióticos, dependendo do grau de extensão e da forma da doença.

Em países onde a população é predominantemente de idosos esta patologia é bastante estudada e debatida em vários congressos. No Brasil, por ser um país onde a pirâmide etária ainda está em mudança é de fundamental importância que tal tema comece a ser discutido no meio acadêmico para que esta patologia possa ser pensada, diagnosticada e conduzida de maneira correta, oferecendo-se assim o melhor para o paciente quando ocorrer o surgimento desta doença em nosso meio.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. E. D. Envelhecimento populacional no Brasil e no mundo. Novas projeções da ONU. Revista Longevidade, 2019.

BAD, The British Association of Dermatologists. Patient Information Leaflets. 2017

BELDA JR., W.; DI CHIACCHIO, N.; CRIADO, P. R., Tratado de dermatologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu. 2014.

BORELLI, N. S., et al. Penfigoide bolhoso: chamando a atenção para concomitância com neoplasias malignas. Med Cutan Iber Lat Am. 2016, vol. 44, n. 3. pag. 225-228.

BRESSAN, A. L., et al. Imunossupressores na Dermatologia. Rio de Janeiro. An Bras Dermatol. 2010, vol. 85, n. 1, pag. 9-22.

CHAGURY, A. A. Estudo da associação entre antígenos de histocompatibilidade leucocitária e penfigoide bolhoso em pacientes brasileiros. 94 folhas. Tese em doutorado em Ciências no Programa de Otorrinolaringologia. São Paulo. Faculdade de Medicina da São Paulo. 2016.

DOS SANTOS, A. C. M.; BRANDÃO B. J. F. Dificuldade na condução do penfigoide bolhoso no idoso. BWS Journal, v. 3, p. 1-7, 2020.

EMING, R. et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. JDDG. 2015. Vol. 1610, n. 0379, pag. 833-844.

FELICIANI, C., et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. British Journal of Dermatology. 2015. Vol. 172, pag. 867–877.

GOMES, Izabella Rodrigues Reis et al. Dermatose bolhosa IgA linear: relato de caso. Rev Med Minas Gerais, v. 2019, n. 29, 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. (2019). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2018: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro, Editora IBGE, 2019.

KIRTSCHIG G., et al. Interventions for bullous pemphigoid (Review). Cochrane Data base of Systematic Reviews 2010.

KNEISEL, A.; HERTL, M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. J Dtsch Dermatol Ges. 2011. Vol. 9, n. 10, pag. 844-856.

KNEISEL, A.; HERTL, M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: Diagnosis and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2011. Vol. 9, n. 10, pag. 927-946.

LEIFERMAN, K. M. Clinical characteristics and diagnosis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. In A. O. Ofori; J. J. Zone (Ed.), *UpToDate*.

LIRA, B. C. et al; Integridade da Pele em Idosos: Revisão da Literatura Segundo as Cartas de Promoção da Saúde. *Cogitare Enfermagem*, 2012, vol. 17 767-774.

MENDES-BASTOS, P.; CUNHA, D.; CARDOSO, J. Omalizumab e penfigóide bolhoso. *Revista SPDV*. 2015. Vol. 74, n.1, pag. 33-42.

MENESES, M. M. M. C. Dermatoses bolhosas auto-imunes na idade pediátrica-Estudo retrospectivo. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

MIHALYI, L. et al. Clinical Relevance of Autoantibodies in Patients with Autoimmune Bullous Dermatoses. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012. Pag. 1-9.

MOREIRA, A. S., RODRIGUES, O. F., MOTA, A. V. Doenças bolhosas autoimunes. *Revista SPDV*. 2013, vol. 71 n.3, pag. 325-335.

PARKER, R. S.; MACKELFRESH, J. Autoimmune Blistering Diseases in the Elderly. *Clinics in Dermatology*. 2011, VOL. 29, pag. 69–79.

PORRO, A. M.; HANS FILHO, G.; SANTI, C. G. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus-Brazilian Society of Dermatology. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 94, n. 2, p. 20-32, 2019.

REIS-FILHO, E. G. M., et al. Penfigoide bolhoso em lactente de 3 meses: relato de caso e revisão de literatura da dermatose na infância. *An Bras Dermatol*. 2013. Vol. 88, n. 6, pag.961-965.

RIVITTI, E. A. Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti. Ed. ArtesMédicas, 2014.

SCHMIDT, E.; ZILLIKENS, D. *Pemphigoid diseases*. *Lancet*. 2013, vol. 381, pag. 320-332.

SCHWIEGER-BRIEL, A., et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014. Vol. 9, n. 185, pag. 1-12.

SILVA, N. et al. Penfigoide Bolhoso Tratado com Sucesso com Rituximab. *Acta Med Port*. 2017, vol. 30, n. 3, pag. 243-246.

SIMÕES, I. M. G.; FERREIRA, O. Penfigoide bolhoso: relato de caso. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 34, n. 2, p. 96-100, 2018.

SINGH, S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: a systematic review. *Indian J. DermatolVenereolLeprol*. Ano 2011, vol. 77, p. 456-69.

TEIXEIRA, V. B., et al. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol*. 2014. Vol. 89, n. 2. pag. 274-278.

WOLFF, K.; JOHNSON, R. A.; SAVEDRA, A. P. *Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto*. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. 1152 p.

YANCEY, K. B.; LAWLEY, T. J. Doenças de pele imunologicamente mediadas. In: KASPER, D. L. Medicina interna de Harrison. Porto Alegre: AMGH editora, 2017. Cap 73, p.370-372.

ZHOU, C., YU, Y., ELSTON, D. M. Diagnostic value of eccrine glands and hair follicles in direct immunofluorescent analysis of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. J. CutanPathol. 2016, vol. 43, p. 334–338