

Abordagens no tratamento de penfigóide bolhoso

Approaches to the treatment of bullous pemphigoid

Enfoques para el tratamiento del penfigoide ampolloso

Recebido: 04/12/2022 | Revisado: 16/12/2022 | Aceitado: 17/12/2022 | Publicado: 22/12/2022

Rodrigo Daniel Zanoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7641-2851>
Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Brasil
E-mail: drzanoni@gmail.com

Vitoria Vilas Boas da Silva Bomfim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4897-0279>
Centro Universitário Jorge Amado, Brasil
E-mail: pesquisaclinica9@gmail.com

Zenaide Paulo Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-2090>
Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Brasil
E-mail: zsilveira@hcpa.edu.br

Onilda Rubin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-6595>
Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Brasil
E-mail: orubin@hcpa.edu.br

André Luiz Faleiro Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-662X>
Universidade Vale do Rio Doce, Brasil
E-mail: andre.soares@univale.br

Resumo

O penfigóide bolhoso é uma doença rara evidenciada por uma erupção vesículo-bolhosa generalizada que acomete mais comumente idosos e crianças. Diante do exposto, o estudo objetiva analisar os tratamentos do penfigóide bolhoso. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), através dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "penfigóide bolhoso" e "terapêutica". Combinados entre si pelo operador booleano AND. Como critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, espanhol e inglês, que abordassem a temática, nos últimos dez anos (2012-2022). Como critérios de exclusão: artigos que não contemplavam o tema e estudos repetidos nas bases de dados. Foram encontrados 57 artigos, após a busca combinada de descritores e operadores booleanos foram selecionados 5 artigos para compor a amostra final. A terapêutica deve ser escolhida com base no grau da doença, tipo da doença, faixa etária do paciente e comorbidades associadas.

Palavras-chave: Penfigoide bolhoso; Terapêutica; Dermatologia.

Abstract

Bullous pemphigoid is a rare disease evidenced by a generalized vesiculobullous eruption that most commonly affects the elderly and children. Given the above, the study aims to analyze the treatments for bullous pemphigoid. This is an integrative literature review carried out using the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) databases. of the following Descriptors in Health Sciences (DeCS): "bullous pemphigoid" and "therapeutic". Combined with each other by the Boolean operator AND. As inclusion criteria: articles available in full, in Portuguese, Spanish and English, that addressed the theme, in the last ten years (2012-2022). As exclusion criteria: articles that did not contemplate the theme and repeated studies in the databases. 57 articles were found, after the combined search of descriptors and Boolean operators, 5 articles were selected to compose the final sample. Therapeutic should be chosen based on the degree of disease, type of disease, patient age group and associated comorbidities.

Keywords: Bullous pemphigoid; Therapeutics; Dermatology.

Resumen

El penfigoide ampolloso es una enfermedad rara que se manifiesta por una erupción vesículoampollosa generalizada que afecta con mayor frecuencia a ancianos y niños. Dado lo anterior, el estudio tiene como objetivo analizar los tratamientos para el penfigoide ampolloso. Esta es una revisión integradora de literatura realizada utilizando las bases de datos Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences

(LILACS) y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) de los siguientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): "penfigoide ampoloso" y "terapéutico". Combinados entre sí por el operador booleano Y. Como criterio de inclusión: artículos disponibles en su totalidad, en portugués, español e inglés, que abordaran el tema, en los últimos diez años (2012 -2022). Como criterios de exclusión: artículos que no contemplaran el tema y estudios repetidos en las bases de datos. Se encontraron 57 artículos, luego de la búsqueda combinada de descriptores y operadores booleanos, se seleccionaron 5 artículos para componer la muestra final. elegido en función del grado de enfermedad, tipo de enfermedad, grupo de edad del paciente y comorbilidades asociadas.

Palabras clave: Penfigoide ampoloso; Terapéutica; Dermatología.

1. Introdução

O penfigóide bolhoso pertence ao grupo das doenças autoimunes com envolvimento cutâneo contra elementos moleculares da membrana basal que levam à formação de bolhas na pele, geralmente consideradas idosos (dos Santos, 2020). Neste caso há ativação do complemento com auxílio de autoanticorpos levando à formação de um infiltrado móvel inflamatório que prejudica o setor da membrana basal e favorece a formação de vesículas subepidérmicas (Santino et al., 2021).

Os sinais e sintomas são inespecíficos, podendo ainda haver eczematosa, urticária, pápulas e prurido (da Silveira et al., 2020). Normalmente as bolhas são grandes, em comum de 1 a 4 cm, e tensas, com material de conteúdo claro e às vezes hemorrágico devido à destruição de capilares intercalados do procedimento de separação da camada subepidérmica (Lonchiati et al., 2020). Não há prova de um problema genético no desencadeamento desta patologia, e os casos aparecem esporadicamente.

Por se tratar de uma resposta autoimune, essa patologia é caracterizada pela presença de Autoanticorpos IgG em oposição a dois antígenos (BP 180 e BP 230) em hemidesmosmosos de membrana basal da epiderme. Portanto, o prognóstico do penfigóide bolhoso vai além dos aspectos médicos, na falta de pesquisa histopatológica e imunológica (Martins et al., 2020). Diante do exposto, o estudo objetiva analisar os tratamentos do penfigóide bolhoso.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), através dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "penfigóide bolhoso" e "terapêutica". Combinados entre si pelo operador booleano AND. Como critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, espanhol e inglês, que abordassem a temática, nos últimos dez anos (2012-2022). Como critérios de exclusão: artigos que não contemplavam o tema e estudos repetidos nas bases de dados (Ercole et al., 2014).

3. Resultados e Discussão

Foram encontrados 57 artigos, após a busca combinada de descritores e operadores booleanos foram selecionados 5 artigos para compor a amostra final, conforme demonstrado no quadro 1, a seguir.

Quadro 1 – Artigos selecionados para compor a amostra final. Brasil. 2022.

Autor e Ano	Título	Periódico	Objetivo ou Resultados
Cui et al., 2022	Plasmapheresis: a feasible choice for bullous pemphigoid patients infected with SARS-CoV-2.	<i>Int J Dermatol</i>	No que diz respeito ao tratamento, muitas estratégias de PB foram alteradas durante a epidemia. A plasmaférese não apenas foi incluída nas diretrizes para PA, mas também foi usada com sucesso para resgatar pacientes com COVID-19, especialmente em casos graves.
Zhang et al., 2021	Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate-to-Severe Bullous Pemphigoid.	<i>Front Immunol</i>	A idade média dos pacientes nos grupos dupilumab e convencional foi de 64,50 anos (variação: 22-90 anos) e 64,50 anos (variação: 17-86 anos), respectivamente. A duração mediana da doença antes da admissão no grupo dupilumab foi de 2 meses (intervalo: 1-240 meses) e 2,5 meses (intervalo: 1-60 meses) no grupo convencional. O tempo médio para parar a formação de novas bolhas foi de 8 dias (intervalo: 1-13 dias) e 12 dias (intervalo: 5-21 dias) em pacientes dos grupos dupilumab e convencional, respectivamente (p = 0,028 pela análise de Kaplan-Meier).
Yoshida et al., 2020	Safety and efficacy of plasma exchange via direct femoral vein puncture in autoimmune blistering diseases.	<i>J Clin Apher</i>	A troca de plasma (PE) é realizada para pacientes com doenças bolhosas autoimunes usando múltiplas vias de acesso vascular.
Kridin et al., 2019	Treatment Update of Autoimmune Blistering Diseases.	<i>Dermatol Clin</i>	O tratamento das doenças bolhosas autoimunes refratárias (AIBDs) sempre foi um desafio. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados, o tratamento foi baseado na análise de dados anedóticos.
Chang et al., 2014	Clinical and serological responses following plasmapheresis in bullous pemphigoid: two case reports and a review of the literature.	Blood Transfus	Em termos de sintomatologia, o paciente apresentava doença mais grave com bolhas tensas e difusas, erosões, crostas e eritema envolvendo aproximadamente 75% da superfície corporal total na admissão. As membranas mucosas também estavam envolvidas.

Fonte: Autores (2022).

O autor Cui et al. (2022) mostra que a plasmaférese é uma escolha viável para pacientes com penfigóide bolhoso, especialmente para pacientes com penfigóide bolhoso refratários, infectados com SARS-CoV-2. Além destes, revisamos alguns pontos de atenção durante a sessão de plasmaférese (de Godoy et al., 2020).

Enquanto o autor Zhang et al. (2021) mostra que o tempo médio para reduzir os glicocorticóides sistêmicos à dose mínima (metilprednisolona 0,08 mg/kg/dia) foi de 121,5 e 148,5 dias para os grupos de dupilumabe e terapia convencional, respectivamente (p = 0,0053 pela análise de Kaplan-Meier). A quantidade total mediana de metilprednisolona (no momento de atingir a dose mínima) usada no grupo dupilumab foi de 1.898 mg (intervalo: 1.624-2.932 mg), enquanto a dose cumulativa do grupo convencional foi de 2.344 mg (intervalo: 1.708-4.744 mg) (p = 0,036 pelo teste U de Mann-Whitney). A quantidade total

mediana de azatioprina (no momento de atingir a dose mínima) usada no grupo dupilumab foi de 8.300 mg (intervalo: 7.100-10.400 mg), enquanto a dose total do grupo convencional foi de 10.300 mg (intervalo: 8.900-14.400 mg) ($p = 0,0048$ pelo teste U de Mann-Whitney). Nenhum evento adverso relacionado ao dupilumabe foi registrado (Dahan et al., 2021).

Já Yoshida et al. (2020) demonstrou problemas relacionados à via vascular, como oclusão do cateter, fluxo sanguíneo insuficiente e hematoma, não foram diferentes entre o grupo FVP (4,6%) e o grupo DLC (6,7%), enquanto as infecções relacionadas ao acesso ocorreram com maior frequência no grupo DLC (6,7%) do que o grupo FVP (0,4%). Em relação à eficácia, a taxa de remoção de autoanticorpos em PE com a técnica de FVP foi semelhante ou menor, quando comparada com a de DLC. Esses resultados sugerem que a EP com a técnica de FVP pode ser realizada com segurança em pacientes com doenças bolhosas autoimunes, embora a remoção de autoanticorpos não seja superior à da DLC (de Lima Melo et al., 2021).

O autor Kridin et al. (2018) afirmou que nas últimas duas décadas, o uso de rituximab tornou-se um tratamento convencional no arsenal terapêutico de AIBDs.

Chang et al. (2014) demonstrou o caso de um paciente que é soropositivo o que colocou em maior risco de infecções oportunistas. Sua dose máxima de prednisona foi, portanto, limitada a aproximadamente 1 mg/kg/dia, o que representava um aumento em relação à dose ambulatorial de 0,6 mg/kg/dia. Medicação adicional na forma de dapsona (50 mg/dia) também foi administrada. Seu primeiro procedimento de plasmaférese foi realizado após 12 dias de tratamento com a dose mais alta de prednisona. A duração total da terapia com corticosteroides sistêmicos do Paciente Um antes do início da plasmaférese, incluindo os regimes ambulatorial e hospitalar, foi de aproximadamente 2,5 meses (de Lima et al., 2019).

4. Considerações Finais

Diante do exposto podemos notar uma ampla disponibilidade de tratamentos para abordagem do pemfigóide bolhoso variando de corticóide tópico ou sistêmico, drogas imunomoduladoras, plasmaférese e antibióticos. A terapêutica deve ser escolhida com base no grau da doença, tipo da doença, faixa etária do paciente e comorbidades associadas.

Referências

- Arakawa, M., Ohata, C., Tsuruta, D., Ishii, N., Sogame, R., Nakama, T., ... & Hashimoto, T. (2016). A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. *The British journal of dermatology*, 174(4), 925-927.
- Chang, B., Tholpady, A., Huang, R. S., Nedelcu, E., & Bai, Y. (2014). Clinical and serological responses following plasmapheresis in bullous pemphigoid: two case reports and a review of the literature. *Blood Transfusion*, 12(2), 269.
- Cui, Y., Hu, C., Cheng, Y., Han, X., & Wang, W. (2022). Plasmapheresis: a feasible choice for bullous pemphigoid patients infected with SARS-CoV-2. *International Journal of Dermatology*, 61(2), 252-256.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12.
- Hattori, Y., Takahashi, T., & Seishima, M. (2017). Bullous pemphigoid successfully treated with a combination therapy of plasmapheresis followed by intravenous high dose immunoglobulin. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 21(4), 421-423.
- Kridin, K., Ahn, C., Huang, W. C., Ansari, A., & Sami, N. (2019). Treatment update of autoimmune blistering diseases. *Dermatologic Clinics*, 37(2), 215-228.
- Milnik, A., Roggenbuck, D., Conrad, K., & Bartels, C. (2013). Acute inflammatory neuropathy with monoclonal anti-GM2 IgM antibodies, IgM- κ paraprotein and additional autoimmune processes in association with a diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Case Reports*, 2013, bcr1120115087.
- Ohata, C., Fukuda, S., Ishii, N., Koga, H., Hamada, T., Furumura, M., & Hashimoto, T. (2013). Refractory anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated by double-filtration plasmapheresis. *European Journal of Dermatology*, 23(5), 715-716.
- Ruocco, E., Wolf, R., Caccavale, S., Brancaccio, G., Ruocco, V., & Schiavo, A. L. (2013). RETRACTED: Bullous pemphigoid: Associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 31(4), 400-412.
- Yoshida, T., Minakuchi, H., Takahashi, R., Morita, S., & Oya, M. (2020). Safety and efficacy of plasma exchange via direct femoral vein puncture in autoimmune blistering diseases. *Journal of Clinical Apheresis*, 35(3), 172-177.
- Zhang, Y., Zhang, J., Chen, J., Xu, Q., Zou, Y., & Chao, J. (2021). Efficacy and safety of dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Frontiers in immunology*, 4144.

da Silveira, S. J. S., Júnior, E. A. F., da Costa Júnior, J. A., de Góis, G. O., & Camera, L. T. B. (2020). Abordagem diagnóstica e terapêutica de penfigoide bolhoso: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 95234-95249.

Lonchiati, D. F., de Oliveira, B. S., Silva, A. L. F., Souza, B. S., Carapeba, M. D. O. L., Pivaro, L. R., & Kerche, L. E. (2020, June). Penfigoide bolhoso induzido por fármaco: um relato de caso. In *Colloquium Vitae*. ISSN: 1984-6436 (Vol. 12, No. 2, pp. 6-11).

dos Santos, A. C. M. (2020). Dificuldade na condução do penfigoide bolhoso no idoso. *BWS Journal*, 3, 1-7.

Martins, I. C., & Bisol, A. H. (2020). Pênfigo bolhoso em lactente. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)* ISSN-2594-9888, 6(2), 30-32.

de Godoy, L. S., Santos, G. M. D., da Cunha Braga, G. A., & Sousa, H. C. Penfigoide bolhoso no lactente e seu principal diagnóstico diferencial: dermatose bolhosa por IgA linear.

Dahan, C. M., da Silva Souza, L. G., de Oliveira, L. D., dos Santos Cividanes, L., Pereira, A. K. G., Kitakawa, D., ... & de Carvalho, S. (2021). A importância do reconhecimento precoce do pênfigo vulgar e tratamento adequado: relato de caso. *Revista de Odontologia da Braz Cubas*, 11(1), 38-45.

de Lima Melo, M. R., Egypto, L., & Nunes, M. (2021). Penfigoide Bolhoso Paraneoplásico: Relato de Caso/Paraneoplastic Bullous Pemphigoid: Case Report. *ID on line. Revista de psicologia*, 15(54), 333-340.

de Lima, C. T., Costa, M. K., de Araújo, F. M., Pugliesi, Y., Prado, L., Tavares, S., & Guedes, V. R. (2019). Penfigoide bolhoso, desafio terapêutico em paciente com múltiplas comorbidades. *Revista de Patologia do Tocantins*, 6(1), 44-46.

Santino, M. F. F., Fernandes, N. C., Quintella, D. C., & Cuzzi, T. (2021). Perturbação Factícia Bolhosa Simulando Penfigoide Bolhoso: Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 79(2), 163-167.