

BMJ Best Practice

Penfigoide bolhoso

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	19
Acompanhamento	33
Recomendações	33
Complicações	33
Prognóstico	34
Diretrizes	35
Diretrizes de diagnóstico	35
Diretrizes de tratamento	35
Referências	36
Imagens	40
Aviso legal	46

Resumo

- ◇ Geralmente ocorre em idosos e tem uma aparência clínica distinta. Existem diversas variações clínicas, 1 delas ocorrendo na infância.
- ◇ Na fase prodrômica e não bolhosa, um prurido de intensidade variável pode ser acompanhado por lesões eczematosas ou urticariformes durante semanas ou meses.
- ◇ Na etapa bolhosa, vesículas ou bolhas características e tensas se desenvolvem na pele aparentemente normal ou eritematosa da erupção eczematosa ou urticariforme preexistente. Se as vesículas estourarem, as áreas com erosão e crostas cicatrizam lentamente, deixando uma hiperpigmentação pós-inflamatória.
- ◇ As lesões geralmente são simétricas e favorecem os aspectos flexurais dos membros, a parte inferior do tronco e o abdome.
- ◇ O objetivo do tratamento é diminuir ou interromper a formação de vesículas, promover a cicatrização das vesículas e erosões existentes e controlar o prurido associado. Corticosteroides tópicos e sistêmicos, assim como outros agentes imunossupressores e anti-inflamatórios, são usados.

Definição

O penfigoide bolhoso é uma doença bolhosa autoimune crônica e adquirida, caracterizada por autoanticorpos contra antígenos hemidesmossomais, resultando na formação de uma vesícula subepidérmica.[1]

Epidemiologia

A prevalência de penfigoide bolhoso nos EUA é relatada como 6 a 10 casos por milhão, com a média de idade no início de 65 anos.[2] [5] É principalmente uma doença de idosos, com média de idade no início de 80 a 89 anos; há uma preocupação de que a incidência possa aumentar com a quantidade cada vez maior de pessoas que vivem até uma idade avançada.[6] Os homens são mais frequentemente afetados que as mulheres.[2] [6] Raramente, o distúrbio é observado em crianças.[7] [8]

Em um estudo retrospectivo de 2 anos investigando todos os distúrbios imunobolhosos subepidérmicos observados no National Skin Centre em Cingapura, o penfigoide bolhoso correspondeu a 88% dos diagnósticos, com predileção pelos chineses étnicos e com média de idade de 77 anos no início.[9] O nordeste da Escócia parece ter uma incidência relativamente alta de penfigoide bolhoso (14 casos por milhão por ano), em comparação com as taxas de incidência na Europa continental.[10] A causa dessa variabilidade não está clara e pode ser relacionada à predisposição racial à doença cutânea autoimune, prevalência de genótipos de antígenos leucocitários humanos (HLA) predisponentes na população do estudo ou influência ambiental.

Etiologia

As doenças cutâneas bolhosas subepidérmicas autoimunes incluem o grupo de doenças do penfigoide bolhoso (penfigoide bolhoso, penfigoide gestacional, penfigoides de líquen plano, doença de imunoglobulina A (IgA) linear, penfigoide cicatricial e penfigoide anti-p200, anti-p105 e anti-p450), epidermólise bolhosa adquirida e dermatite herpetiforme. Com exceção da dermatite herpetiforme, todos esses distúrbios são caracterizados por autoanticorpos circulatórios e ligados ao tecido contra vários componentes do complexo de ancoragem dérmico-epidérmico,[11] uma estrutura supramolecular que medeia a adesão dos ceratinócitos basais à derme subjacente. A ligação do anticorpo a várias proteínas dentro desse complexo resulta na separação derme/epiderme e na formação de vesículas tensas.

O complexo de ancoragem derme/epiderme consiste em hemidesmossomas dos ceratinócitos basais, filamentos de ancoragem da membrana basal e fibrilas de ancoragem da derme papilar. Proteínas estruturais dentro desse complexo, descritas como autoantígenos em várias dermatoses bolhosas autoimunes, incluem o antígeno 180 do penfigoide bolhoso (penfigoide bolhoso, penfigoide gestacional, penfigoide da membrana mucosa, dermatose linear bolhosa por IgA), BP230 (penfigoide bolhoso), integrina alfa 6 beta 4 (penfigoide da membrana mucosa), laminina 5 e 6 (penfigoide da membrana mucosa) e colágeno tipo VII (epidermólise bolhosa adquirida).[12] Mais de 300 mutações distintas em 10 genes diferentes, correspondendo a componentes estruturais da membrana basal, foram descritas, resultando na fragilidade da pele e na separação derme/epiderme associada a manifestações extracutâneas características.[11]

Fisiopatologia

Os autoanticorpos são direcionados contra 2 proteínas hemidesmosomais, designadas como BP180 e BP230. Enquanto o BP230 se localiza intracelularmente e é associado à placa hemidesmosomal, o BP180 é uma glicoproteína de transmembrana com um domínio extracelular que consiste em aproximadamente 1000 aminoácidos. O domínio 16A não colagenoso, que engloba 76 aminoácidos e se localiza diretamente adjacente à região da transmembrana, foi identificado como uma região imunodominante do ectodomínio do BP180.[13]

Na maioria dos soros do penfigoide bolhoso, anticorpos circulantes ao BP180NC16A são detectados com níveis séricos correspondentes à atividade da doença.[14] Os autoanticorpos do penfigoide bolhoso (com a ajuda da atividade do complemento), a infiltração das células inflamatórias e a liberação de proteases e vários mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, são essenciais para a formação da lesão.[15] [16] Estudos adicionais usando uma abordagem semelhante revelaram que os anticorpos BP180NC16A anti-humanos e os neutrófilos são responsáveis por essa lesão do tecido.[17] Usando a abordagem da transferência passiva de imunoglobulina G (IgG), existem evidências in vivo de que os anticorpos de coelho direcionados contra o homólogo BP180NC16A da murina são patogênicos em camundongos.[18] Esses dados in vitro e in vivo demonstram que os anticorpos específicos para o domínio do BP180NC16A são patogênicos. Está claro que a ligação do anticorpo anti-BP180 ao seu alvo é a primeira etapa crítica na formação da vesícula subepidérmica no penfigoide bolhoso. Não está claro qual subclasse de IgG é patogênica e diretamente relacionada à gravidade da doença. Novos achados identificam os autoanticorpos anti-BP180-N IgG1 como a subclasse de IgG predominante associada ao início agudo do penfigoide bolhoso. Uma vez que os anticorpos de IgG1 são capazes de fixar o complemento, a ligação entre os autoanticorpos anti-BP180 e o complemento, na sua função patogênica do penfigoide bolhoso, é revelada.[1] [19]

O penfigoide bolhoso frequentemente provoca a eosinofilia do sangue e do tecido, sugerindo que quimioatratores podem modular a infiltração dos eosinófilos. Eotaxina e interleucina (IL)-5 são fortemente associadas à eosinofilia do tecido no penfigoide bolhoso. Esses achados sugerem que a eotaxina e a IL-5 podem ser importantes para a migração dos eosinófilos nas lesões do penfigoide bolhoso e que os tratamentos voltados a inibir a produção de eotaxina e IL-5 podem melhorar a inflamação e a formação de vesículas.[20]

Classificação

Classificação clínica

Diversas variáveis clínicas do penfigoide bolhoso foram descritas:[2] [3]

- Clássico (bolhoso): mais comum, com bolhas tensas que surgem em qualquer lugar, com envolvimento oral e ocular raro, leve, cura sem cicatrização desfigurante ou doença miliar [Fig-1]
[Fig-2]
- Vesicular: incomum; grupos de vesículas pequenas e tensas em uma base de pele vermelha ou pruriginosa [Fig-3]
- Nodular: raro; vesículas em uma pele normal ou nodular

- Pré-tibial: bolhas limitadas a 1 área do corpo, como as canelas
- Disidrosiforme: vesículas localizadas nas palmas das mãos e solas dos pés
- Vegetativo: muito raro; placas vegetativas na axila, pescoço e/ou virilha
- Generalizado: raro, pode parecer psoríase ou dermatite atópica, pode desenvolver vesículas ou bolhas
- Urticariforme: inicialmente com áreas urticariformes que se tornam lesões bolhosas, algumas nunca desenvolvem bolhas
- Infantil: associado a vacinação; bolhas nas palmas das mãos, solas dos pés, rosto
- Eritrodérmico: eritroderma observado primeiro em todo o corpo e, posteriormente, erupção de bolhas isoladas.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 68 anos de idade apresenta-se com história de 3 meses de erupção cutânea vermelha e pruriginosa no tronco e nos membros. Durante a última semana, ele desenvolveu uma quantidade crescente de vesículas tensas e cheias de líquido na parte interna dos braços e nas pernas. Algumas das vesículas se tornaram sanguinolentas dentro de alguns dias e depois secaram e formaram crostas, enquanto outras estouraram e produziram erosões úmidas em carne viva. A prurido é intensa e acorda o paciente durante a noite. Ele não tem outras queixas.

Outras apresentações

Ocasionalmente, as vesículas são limitadas a 1 área do corpo e permanecem localizadas, como nas canelas (penfigoide pré-tibial) ou na forma de vesículas nas palmas das mãos e solas dos pés (penfigoide disidrosiforme). O distúrbio pode se apresentar com vesículas pequenas, tensas e agrupadas com apenas alguns milímetros de diâmetro (penfigoide vesicular). Raramente, as lesões individuais são nodulares, imitando o prurigo nodular (penfigoide nodular). Se a erupção prodrômica inicial envolver a pele inteira, o paciente apresenta eritoderma (penfigoide eritodérmico) e subsequentemente desenvolve bolhas isoladas. Todas essas apresentações atípicas e variações são comumente acompanhadas por um prurido pronunciado e vesículas tensas que duram alguns dias antes de romper. As lesões orais estão presentes em até um terço dos pacientes, mas raramente produzem um déficit funcional.[4] A forma generalizada é rara e pode se parecer com psoríase ou dermatite atópica que pode se desenvolver em vesículas ou bolhas. A forma urticariforme inicialmente se apresenta como áreas pruriginosas que depois se tornam bolhas. No entanto, às vezes as bolhas não se formam. Também existe uma forma infantil que é associada à vacinação, na qual as bolhas aparecem no rosto e nas regiões palmares e plantares.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e na confirmação dos resultados laboratoriais.

História e exame físico

O médico deve obter uma história médica detalhada especificando a data de início e a evolução dos sinais e sintomas. Deve-se dar consideração especial à obtenção de qualquer história relativa a comorbidades potencialmente associadas ao penfigoide bolhoso (como doenças neurológicas e cardiovasculares) ou à potencial terapia a ser usada.[24] A avaliação deve começar com o exame da pele do paciente, da cabeça aos pés. O paciente deve fornecer uma descrição das lesões, desde o início até a apresentação ao médico. Se o paciente se apresentar na fase inicial prodrômica e não bolhosa, um prurido de intensidade variável pode estar acompanhado por lesões eczematosas ou urticariformes durante semanas ou meses.[25] Na etapa bolhosa, vesículas ou bolhas características e tensas se desenvolvem na pele aparentemente normal ou eritematosa da erupção eczematosa ou urticariforme preexistente. As vesículas são tipicamente encontradas nas superfícies flexoras dos braços e pernas, axila, virilha e abdome.[5] As vesículas podem ter vários centímetros de diâmetro e conter um líquido seroso transparente que pode se tornar sanguinolento após alguns dias. Se as vesículas estourarem,

as áreas com erosão e crostas cicatrizam lentamente, deixando uma hiperpigmentação pós-inflamatória e com miliárias ocasionais. As lesões geralmente são simétricas e favorecem os aspectos flexurais dos membros, a parte inferior do tronco e o abdome. É importante examinar a mucosa oral, porque as lesões orais estão presentes em até 30% dos pacientes.[4]

Avaliação laboratorial

Para diagnosticar o penfigoide bolhoso, é necessário realizar uma biópsia da pele, preferivelmente com excisão de uma vesícula inteira e parte do tecido não afetado adjacente. Uma vesícula recém-formada deve ser submetida à biópsia da forma mais intacta possível, tomando cuidado para não danificar o tecido. O tecido normal adjacente deve ser submetido à biópsia, tomando cuidado para não danificar o tecido. Na fase prodrômica e não bolhosa ou em um caso atípico, os achados da microscopia óptica podem ser menos específicos e não diagnósticos. O teste pode ser repetido se a suspeita for alta e os resultados forem negativos. Um resultado positivo mostra uma vesícula subepidérmica com um infiltrado de células inflamatórias dérmicas rico em eosinófilos.

[Fig-4]

[Fig-5]

[Fig-6]

Também deve ser realizado o teste da imunofluorescência direta na amostra da pele normal adjacente, pois este é o melhor teste disponível. O tecido deve ser congelado imediatamente ou colocado em meio de Michel, e transportado ao laboratório apropriado. O manuseio cuidadoso do espécime é essencial para garantir a precisão dos resultados. Esse teste é positivo se uma faixa linear de imunoglobulina G (IgG) e/ou C3 (e raramente outras classes de Ig) aparecer na zona da membrana basal.

[Fig-7]

Se um resultado verdadeiro-negativo for recebido, o teste ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) pode ser realizado. Esse teste identifica os antígenos específicos do penfigoide bolhoso.[26] Existem kits, mas muitos centros clínicos ainda não os possuem.

Se um resultado positivo da imunofluorescência direta for obtido, é realizado o teste da imunofluorescência indireta usando o soro do paciente. Os anticorpos aos antígenos do penfigoide bolhoso indicam um resultado positivo. Apenas laboratórios especializados analisam os resultados, portanto os espécimes devem ser manipulados com cuidado no transporte. É importante notar o tratamento prévio do paciente, pois a terapia imunossupressora pode reduzir os anticorpos falsamente.

Fatores de risco

Fortes

idade entre 60 e 90 anos

- A média da idade de início é aos 65 anos.[2] A prevalência mais alta ocorre em pessoas >90 anos de idade; a incidência anual nesta faixa etária na Alemanha é de 398 (intervalo de confiança [IC]: 360 a 439) casos novos por 1 milhão de pessoas para homens, e 87 (IC: 70 a 108) casos novos por 1 milhão de pessoas, para mulheres. O risco aumenta rapidamente após a idade de 60 anos.[6] O prognóstico é significativamente influenciado pela idade do paciente no diagnóstico.[21] [22]

alelo de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) (DQB1*0301)

- Existe uma associação significativa ao alelo DQB1*0301 em pessoas brancas.[23]

Fracos**sexo masculino**

- Os homens são mais frequentemente afetados que as mulheres.[2] [6]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Inclui sexo masculino e idade entre 60 e 90 anos.

prurido (comum)

- Pode preceder lesões clínicas por 3 a 4 meses.

vesículas tensas em uma pele normal ou eritematosa (comum)

- As vesículas são tipicamente encontradas nas superfícies flexoras dos braços e pernas, axila, virilha e abdome.[5]

Outros fatores de diagnóstico**placas eritematosas ou urticariformes (comum)**

- Os pacientes também podem apresentar placas urticariformes que podem evoluir para vesículas.

lesões orais (incomum)

- Presente em até 30% dos pacientes.[5]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p>biópsia da pele para avaliação histopatológica com microscopia óptica</p> <ul style="list-style-type: none"> Se possível, deve-se realizar uma biópsia da bolha recém-formada, em toda sua extensão. Se as vesículas forem muito grandes, a borda de uma vesícula existente deve ser submetida à biópsia, tomando cuidado para não traumatizar o tecido para que a epiderme não se separe da derme durante a coleta da amostra. Na fase prodrômica e não bolhosa ou em casos atípicos, os achados da microscopia óptica podem ser menos específicos, produzindo apenas a espongiose eosinofílica e fendas focais (se houver) subepidérmicas. Se o paciente tiver vesículas recém-formadas e a primeira tentativa não gerar um achado característico, o teste pode ser repetido. <p>[Fig-4]</p> <p>[Fig-5]</p> <p>[Fig-6]</p>	<p>vesícula subepidérmica com um infiltrado de células inflamatórias dérmicas rico em eosinófilos</p>
<p>biópsia de pele para teste de imunofluorescência direta</p> <ul style="list-style-type: none"> A biópsia da pele para o teste da imunofluorescência direta é o melhor teste disponível. A pele normal e não envolvida adjacente a uma vesícula (perilesional) deve ser submetida a uma biópsia. O espécime precisa ser congelado imediatamente ou colocado em meio de Michel, e transportado para um laboratório apropriado que realize o teste imunopatológico. O manuseio inadequado do espécime pode ocasionar um resultado falso-negativo. No entanto, se um resultado verdadeiro-negativo for recebido, testes adicionais são necessários para esclarecer o diagnóstico. Um resultado positivo deve ser confirmado pelo teste da imunofluorescência indireta. <p>[Fig-7]</p>	<p>faixa linear de imunoglobulina G (IgG) e/ou C3 (e raramente outras classes de Ig) na zona da membrana basal</p>
<p>teste da imunofluorescência indireta no soro</p> <ul style="list-style-type: none"> O teste da imunofluorescência indireta para anticorpos aos antígenos do penfigoide bolhoso é realizado em soro em laboratórios especializados. Esse teste é realizado se o resultado da imunofluorescência direta for positivo. O teste é positivo em até 96% dos pacientes.[27] A terapia imunossupressora prévia pode resultar em um título inferior ou negativo que não é correlacionado com a atividade clínica da doença. 	<p>título positivo para anticorpos para antígenos de penfigoide bolhoso</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) <ul style="list-style-type: none"> Foi observado que o ELISA é altamente específico e sensível à detecção dos antígenos específicos do penfigoide bolhoso.[26] Ele deve ser solicitado se os estudos de imunofluorescência direta e indireta não produzirem informações diagnósticas características. Kits do ELISA para testar os autoanticorpos de IgG específicos do antígeno do penfigoide bolhoso estão disponíveis no mercado, mas apenas alguns centros clínicos oferecem esse serviço. 	determinação de uma região específica dos antígenos do penfigoide bolhoso (por exemplo, o domínio NC16A do BP180)

Novos exames

Exame	Resultado
immunoblotting <ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade da immunoblotting varia. Em 75% dos pacientes, uma reação ocorre no antígeno do BP230, enquanto em 50% dos pacientes, ela ocorre no antígeno do BP180.[28] O immunoblotting ou Western blotting demonstra a reatividade da IgG no soro de pacientes com proteínas extraídas de pele humana saudável. 	reatividade da IgG no soro
imunoprecipitação <ul style="list-style-type: none"> A imunoprecipitação detecta autoanticorpos específicos para BP230 e BP180. Diferente do immunoblotting, a imunoprecipitação é realizada com proteína nativa e não desnaturada e é mais sensível. 	reatividade com BP230 e BP180
técnica de mapeamento de antígeno por sobreposição de fluorescência (FOAM) <ul style="list-style-type: none"> A técnica FOAM não está rotineiramente disponível. Ela facilita o diagnóstico diferencial de distúrbios cutâneos bolhosos subepidérmicos adquiridos, penfigoide bolhoso e epidermólise bolhosa adquirida, nos quais a identificação ultraestrutural do local da pele com depósitos de IgG ligados à pele, na zona da membrana basal epidérmica, pode ser essencial para o diagnóstico correto.[29] 	imagens multicoloridas e digitalizadas de FOAM da pele perilesional de pacientes com penfigoide bolhoso mostram padrões de faixas não sobrepostas de depósitos de IgG na lâmina lúcida em verde e colágeno do tipo VII em vermelho

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pênfigo vulgar	<ul style="list-style-type: none"> Difícil de distinguir por meios clínicos. As lesões da pele são geralmente erosivas e não formam bolhas tensas. Lesões orais mais comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste da imunofluorescência direta para imunoglobulina G (IgG) e/ou C3 detecta uma faixa linear larga na superfície de ceratinócitos epidérmicos na região suprabasilar da epiderme.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Epidermólise bolhosa adquirida	<ul style="list-style-type: none"> A forma inflamatória da epidermólise bolhosa adquirida pode mimetizar o penfigoide bolhoso. As vesículas tendem a aparecer espontaneamente e como resultado do trauma, principalmente na superfície do corpo exposta ao trauma. As lesões curam sem uma cicatrização desfigurante significativa.[30] 	<ul style="list-style-type: none"> O teste cutâneo salt-split para o teste da imunofluorescência indireta detecta depósitos lineares de IgG na base da cavidade da vesícula (lado dérmico). A imunofluorescência direta também é necessária.[30]
Dermatose de imunoglobulina A (IgA) linear	<ul style="list-style-type: none"> A dermatose de IgA linear tem uma idade de início bimodal em comparação com a população predominantemente idosa no penfigoide bolhoso. Na dermatose de IgA linear, vesículas ou bolhas transparentes e/ou hemorrágicas surgem na pele normal, eritematosa ou urticariforme com uma aparência característica de "colar de pérolas".[30] 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico definitivo é feito pela imunofluorescência direta, que revela o depósito linear de IgA ao longo da junção derme/epiderme.[30] O teste cutâneo salt-split para o teste da imunofluorescência direta, que é simples de realizar, também é necessário para diferenciar esses diagnósticos.
Dermatite herpetiforme	<ul style="list-style-type: none"> A dermatite herpetiforme apresenta-se com escoriações simétricas e agrupadas; placas eritematosas urticariformes; e pápulas com vesículas localizadas nas superfícies extensoras dos cotovelos, joelhos, nádegas e costas. Intensamente pruriginosas, as vesículas são frequentemente escoriadas até erosões no momento do exame. No penfigoide bolhoso, às vezes as lesões podem aparecer na boca, o que não ocorre na dermatite herpetiforme. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico exige a imunofluorescência direta de um espécime da biópsia de pele, mostrando o depósito de IgA em um padrão granular nas papilas dérmicas.[31]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Porfiria cutânea tardia	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes apresentam vesículas ou bolhas serosas ou hemorrágicas nas áreas do corpo expostas ao sol, incluindo o rosto, dorso das mãos e antebraços extensores. As lesões são frequentemente dolorosas e curam lentamente, com cicatrizes atróficas, miliária e hiperpigmentação pós-inflamatória.[2] As lesões no penfigoide bolhoso tendem a serem indolores e geralmente não se apresentam como hemorrágicas. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de imunofluorescência direta característico revela depósitos de C3, IgG e imunoglobulina M (IgM) nas paredes capilares e na junção dermoepidérmica. Na urinálise, o nível de porfirina é geralmente >1000 microgramas em um período de 24 horas. Uma cor vermelha rosada é observada quando a urina é examinada com a lâmpada de Wood.[2] A histologia rotineira da lesão demonstra a presença de uma vesícula subepidérmica com um pouco de infiltrado inflamatório na derme. O exame hematológico mostra tipicamente níveis elevados de ferro, ferritina e transaminases.
Eritema multiforme	<ul style="list-style-type: none"> O eritema multiforme é uma erupção autolimitada aguda, cujo marco é a lesão em alvo ou de íris. O penfigoide bolhoso não tem envolvimento ocular. 	<ul style="list-style-type: none"> A presença de lesões em alvo típicas e o achado histopatológico de dermatite da interface são diagnósticos do eritema multiforme. O teste de imunofluorescência direta pode ser negativo ou detectar apenas depósitos nodosos de IgM na junção derme-epiderme, refletindo ceratinócitos necróticos como resultado da dermatite de interface.
Urticária	<ul style="list-style-type: none"> A urticária é uma erupção comum e variavelmente pruriginosa de pápulas e placas eritematosas e edematosas transitórias que variam de tamanho e formato. O penfigoide bolhoso pode se apresentar inicialmente com áreas urticariformes que mais tarde desenvolvem lesões bolhosas, mas não aparecem placas. 	<ul style="list-style-type: none"> Não há estudos de rotina para o diagnóstico. Geralmente, a biópsia não é necessária e não diferenciaria a fase prodômica e não bolhosa do penfigoide bolhoso, embora este último frequentemente tenha um infiltrado de células inflamatórias mais denso, dominado principalmente pelos eosinófilos.

Critérios de diagnóstico

Características clínicas e laboratoriais[2]

- Na fase prodromica e não bolhosa, presença de prurido com lesões eczematosas ou urticariformes por semanas a meses.
- Na etapa bolhosa, presença de vesículas ou bolhas tensas na pele aparentemente normal ou eritematosa da erupção eczematosa ou urticariforme preexistente.
- As vesículas podem ter vários centímetros de diâmetro com um líquido seroso transparente que pode se tornar sanguinolento após alguns dias.
- Se as vesículas estourarem, as áreas com erosão e crostas cicatrizam lentamente, deixando uma hiperpigmentação pós-inflamatória com miliárias ocasionais.
- As lesões são simétricas e favorecem os aspectos flexurais dos membros, a parte inferior do tronco e o abdome.
- Lesões orais presentes em até 30% dos pacientes.
- Uma biópsia para a microscopia óptica tipicamente mostra a vesícula subepidérmica com um infiltrado denso de células inflamatórias dérmicas, rico em eosinófilos.
- A cavidade da vesícula frequentemente contém uma malha de fibrina e eosinófilos.
- A imunofluorescência direta da pele perilesional não envolvida mostra uma faixa linear de imunoglobulina G (IgG) e/ou C3 (e raramente outras classes de Ig) na zona da membrana basal.
- O teste da imunofluorescência indireta do soro mostra um título positivo para os anticorpos aos antígenos do penfigoide bolhoso.

Critérios de classificação de acordo com as definições da escala de avaliação de estado de Karnofsky (%) [Karnofsky Performance Related Scale]

[VIDEO: Escore de capacidade funcional de Karnofsky]

Essa avaliação classifica os pacientes de acordo com o comprometimento funcional. Ela é pontuada conforme segue.

Apto para realizar atividades normais e trabalhar; nenhum cuidado especial é necessário

- 100%: normal, nenhuma queixa; nenhuma evidência de doença
- 90%: apto a realizar atividades normais; pequenos sinais ou sintomas de doença
- 80%: atividades normais com esforço; alguns sinais ou sintomas de doença.

Inapto para trabalhar; apto para viver em casa e cuidar da maioria das suas necessidades pessoais; quantidade variada de assistência necessária

- 70%: cuida de si mesmo; inapto para seguir com atividades normais ou trabalho ativo
- 60%: requer assistência ocasional, porém é apto a cuidar da maioria das necessidades pessoais
- 50%: requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes.

Incapacitado para cuidar de si mesmo; requer cuidados hospitalares ou institucionais ou equivalente; a doença pode progredir rapidamente

- 40%: incapacitado; requer cuidados e assistência especiais

- 30%: gravemente incapacitado; indicação de internação hospitalar, embora a morte não seja iminente
- 20%: muito doente; necessidade de internação hospitalar; necessidade de tratamento de suporte ativo
- 10%: moribundo; processos fatais que progridem rapidamente
- 0%: morto.

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo geral do tratamento é diminuir ou interromper a formação de vesículas, promover a cicatrização de vesículas e erosões existentes e controlar o prurido associado. O paciente deve ser mantido com a dose mínima de medicamentos necessários para manter o processo da doença sob controle.

Doença disseminada

O tratamento deve ser individualizado. A menos que contraindicado, para todos os pacientes com doença cutânea disseminada os corticosteroides sistêmicos são a base do tratamento e devem ser iniciados assim que as biópsias da pele e as coletas de sangue tenham sido realizadas. A maioria dos pacientes responde rapidamente ao tratamento e para de desenvolver novas vesículas em até 1 ou 2 semanas após o início do tratamento. Doses altas são associadas a uma mortalidade e morbidade altas, portanto doses inferiores e um tratamento com duração mais curta são ideais. Os corticosteroides devem ser usados com cuidado por causa dos efeitos adversos, principalmente na população idosa. Iniciar com doses de prednisolona >0.75 mg/kg/dia pode não ter benefícios adicionais. Doses inferiores podem ser adequadas para controlar a doença e reduzir a incidência e a intensidade das reações adversas.[32] Se os antibióticos como a tetraciclina associada à nicotinamida forem adicionados, os corticosteroides podem ser reduzidos gradualmente e interrompidos mais rapidamente (em vários meses). A ciclosporina pode ser adicionada à terapia combinada, como um medicamento para poupar os corticosteroides; os corticosteroides sistêmicos seriam então reduzidos gradualmente de maneira lenta de semanas a meses, enquanto o paciente continua tomando antibióticos.

Os pacientes com contraindicações aos corticosteroides podem ser tratados com dapsona (contraindicado em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD]), uma combinação de tetraciclina e nicotinamida ou medicamentos imunossupressores como a azatioprina.

Doença localizada

A doença localizada pode ser manejada com sucesso com corticosteroides tópicos de alta potência, com ou sem oclusão.[30] [33] Portanto, a doença é controlada enquanto os efeitos adversos sistêmicos são evitados. A aplicação disseminada de corticosteroides tópicos potentes em uma grande área de superfície corporal resulta em absorção sistêmica significativa e deve ser evitada. O uso da oclusão melhora a absorção do corticosteroide tópico, portanto deve ser limitado a pequenas áreas de superfície corporal e apenas alguns dias de cada vez. Relatos de casos individuais descreveram uma resposta ao tratamento tópico com tacrolimo, um inibidor da calcineurina. O tacrolimo tópico causa mais irritação local que os corticosteroides tópicos, mas pode ser útil como uma alternativa na doença localizada e limitada, sem a desvantagem de causar atrofia da pele.[34]

Pacientes resistentes ao tratamento

Se o paciente precisar de altas doses de corticosteroides sistêmicos para a manutenção ou não estiver mostrando uma resposta clínica, a adição de azatioprina, micofenolato ou ciclosporina ao esquema de corticosteroides pode ser tentada.[32] A azatioprina adjuvante e o micofenolato podem ser semelhantemente eficazes, mas o micofenolato pode ter uma toxicidade hepática significativamente menor, de acordo com um ensaio clínico randomizado e controlado.[35] Outras terapias alternativas ao corticosteroide incluem ciclofosfamida e metotrexato.[30] O metotrexato deve incluir ácido fólico ou folinato de cálcio como parte do esquema.

Atualmente, existem evidências insuficientes para recomendar a adição rotineira da azatioprina aos corticosteroides sistêmicos. Devido aos seus efeitos colaterais, a azatioprina deve ser considerada um tratamento adjuvante ao prednisolona apenas quando a resposta foi inadequada e a doença não foi suprimida, ou quando os efeitos colaterais do tratamento existente são inaceitáveis.[34]

A plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) e/ou rituximabe são usados se todas as demais opções de tratamento falharem. A experiência total publicada da IGIV no penfigoide bolhoso é pequena e sugere que tem um valor limitado. Ela produziu algumas respostas dramáticas, porém curtas.[36] Para estabelecer a função exata da IGIV no manejo do penfigoide bolhoso, são necessários estudos controlados de grande escala com critérios de inclusão, objetivos, desfechos e acompanhamento de longo prazo definidos.[37] O rituximabe isolado ou a combinação de rituximabe e imunoglobulina intravenosa ou a imunoadsorção parecem vantajosos nos casos graves.[38] [39] [40] [41] A eficácia da adição de plasmaférese aos corticosteroides sistêmicos não foi estabelecida.[33]

Penfigoide bolhoso na infância

O penfigoide bolhoso na infância geralmente segue um ciclo autolimitado com o tratamento adequado com corticosteroides orais ou tópicos. No entanto, se uma terapia mais longa for necessária ou se os corticosteroides não estiverem tratando os sintomas adequadamente, utiliza-se eritromicina com nicotinamida. Nos casos resistentes ao tratamento, existem relatos de sucesso com dapsona, ciclosporina, clorambucila e terapia com metilprednisolona intravenosa (IV) em dose alta. Na maioria dos pacientes, a remissão é atingida durante o primeiro ano.

Controle dos sintomas

O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
lesões localizadas em crianças ou adultos		
	1a	corticosteroides tópicos ou tacrolimo tópico
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
lesões disseminadas em adultos		
■ nenhuma contraindicação aos corticosteroides orais	1a	corticosteroides orais
	adjunto	anti-histamínicos sedativos

Agudo		(resumo)
	2a	corticosteroides orais associados à antibioticoterapia
	adjunto	ciclosporina
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
■ contraindicação aos corticosteroides	1a	dapsona ou antibioticoterapia ou imunossuppressores
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
■ resposta inadequada à terapia inicial	1a	prednisolona associada a imunossupressor ou imunossupressor isolado
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
	2a	plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) e/ou rituximabe
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
lesões disseminadas em crianças		
■ nenhuma contraindicação aos corticosteroides orais	1a	corticosteroides orais
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
	2a	corticosteroides orais associados à antibioticoterapia
	adjunto	ciclosporina
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
■ contraindicação a corticosteroides e doença limitada pelo tempo	1a	antibioticoterapia ou dapsona
	adjunto	anti-histamínicos sedativos
■ resposta inadequada à terapia inicial	1a	dapsona ou clorambucila ou metilprednisolona intravenosa (IV) em dose alta
	adjunto	anti-histamínicos sedativos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

lesões localizadas em crianças ou adultos

1a corticosteroides tópicos ou tacrolimo tópico

Opções primárias

» **clobetasol tópico**: (0.05%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por até 2 semanas

Opções secundárias

» **tacrolimo tópico**: (0.1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por até 2 semanas

» A doença localizada pode ser manejada com sucesso com corticosteroides tópicos de alta potência, com ou sem oclusão.[30] [33]

» A aplicação disseminada de corticosteroides tópicos potentes (como corticosteroides fluorinados) em uma grande área de superfície corporal resulta em uma absorção sistêmica significativa e deve ser evitada. O uso da oclusão melhora o efeito do corticosteroide tópico, mas também aumenta a absorção, portanto deve ser limitado a pequenas áreas de superfície corporal e apenas alguns dias de cada vez.

» Relatos de casos individuais descreveram uma resposta ao tratamento tópico com tacrolimo, um inibidor da calcineurina. O tacrolimo tópico causa mais irritação local que os corticosteroides tópicos, mas pode ser útil como uma alternativa na doença localizada e limitada, sem a desvantagem de causar atrofia da pele.[34]

adjunto anti-histamínicos sedativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: crianças ≤40 kg: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, quando necessário; crianças >40 kg e adultos: 25

Agudo

mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: crianças com 2-6 anos de idade: 6.25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário; crianças de 6-12 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário, adultos: 25-50 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

lesões disseminadas em adultos

- nenhuma contraindicação aos corticosteroides orais

1a

corticosteroides orais

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral

» A maioria dos pacientes responde bem aos corticosteroides sistêmicos. No entanto, é essencial usar corticosteroides sistêmicos na duração mais curta e na dose mais baixa possível, para evitar efeitos adversos graves. Iniciar com doses de prednisolona >0.75 mg/kg/dia pode não ter benefícios adicionais. Doses inferiores podem ser adequadas para controlar a doença e reduzir a incidência e a intensidade das reações adversas.[32]

» A dose inicial é mantida até a cessação de formação de vesículas novas. Em seguida, a dose é lenta e gradualmente reduzida por 6 a 9 meses.

adjunto

anti-histamínicos sedativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

Agudo

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

2a **corticosteroides orais associados à antibioticoterapia**

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral

--E--

» **nicotinamida**: 500-2000 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

--E--

» **tetraciclina**: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia

-ou-

» **doxiciclina**: 50-100 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

-ou-

» **minociclina**: 50-100 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

-ou-

» **eritromicina base**: 333 mg por via oral (liberação retardada) três vezes ao dia

» A maioria dos pacientes responde bem aos corticosteroides sistêmicos. No entanto, é essencial usar corticosteroides sistêmicos na duração mais curta e na dose mais baixa possível, para evitar efeitos adversos graves. A dose inicial é mantida até a cessação de formação de vesículas novas. Em seguida, a dose é lenta e gradualmente reduzida por 6 a 9 meses. A adição de antibióticos é considerada para poupar os corticosteroides se o uso de longo prazo for previsto.

» Se os antibióticos como a tetraciclina associada à nicotinamida forem adicionados, os corticosteroides podem ser reduzidos gradualmente e interrompidos mais rapidamente (em vários meses).

» A nicotinamida é usada em combinação com os antibióticos e parece ter propriedades anti-inflamatórias. Ela pode agir como um antagonista do receptor da histamina e foi relatado que ela inibe a quimiotaxia e secreção de neutrófilos e eosinófilos.^[42] A nicotinamida não tem as ações vasodilatadoras, gastrointestinais, hepáticas e hipolipêmicas do ácido nicotínico. Assim, não foi mostrado que a nicotinamida produz rubor, prurido e sensações

Agudo

de ardência na pele, comumente observadas quando doses grandes de ácido nicotínico são administradas por via oral.[43]

» No tratamento bem-sucedido das vesículas, os antibióticos e a nicotinamida devem ser reduzidos gradualmente e lentamente durante vários meses, para evitar a recidiva.

adjunto **ciclosporina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ciclosporina**: 2.5 a 4 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas
A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca

» A ciclosporina pode ser adicionada à terapia combinada, como um medicamento para poupar os corticosteroides; os corticosteroides sistêmicos seriam então reduzidos gradualmente de maneira lenta de semanas a meses, enquanto o paciente continua tomando antibióticos. A redução gradual e lenta do corticosteroide depende da dose inicial do paciente e da duração da terapia e é ajustada à resposta clínica do paciente assim que o processo da doença esteja estável.

» A evidência do benefício da ciclosporina é conflitante, mesmo com doses relativamente altas >6 mg/kg/dia, e as respostas ocorreram principalmente nos pacientes tratados com corticosteroides orais concomitantes.[32] [34]

adjunto **anti-histamínicos sedativos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral/ intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

Agudo

■ **contraindicação aos corticosteroides**

1a

dapsona ou antibioticoterapia ou imunossupressores

Opções primárias

» **dapsona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **nicotinamida**: 500-2000 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

--E--

» **tetraciclina**: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia

-ou-

» **doxiciclina**: 50-100 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

-ou-

» **minociclina**: 50-100 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

-ou-

» **eritromicina base**: 333 mg por via oral (liberação retardada) três vezes ao dia

OU

» **metotrexato**: 7.5 mg por via oral/ intramuscular uma vez por semana no mesmo dia de cada semana inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana; ou 2.5 a 7.5 mg por via oral a cada 12 horas para 3 doses por semana; usar a dose eficaz mais baixa

--E--

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia (exceto no dia em que o metotrexato é administrado)

-ou-

» **folinato de cálcio**: 5 mg por via oral uma vez por semana (em um dia diferente do qual o metotrexato é administrado)

OU

» **azatioprina**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 2.5 mg/kg/dia

OU

» **micofenolato de mofetila**: 500-1000 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Agudo

» **clorambucila**: 6 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **ciclofosfamida**: 2-3 mg/kg/dia por via oral

» Se a corticoterapia for contraindicada para pacientes com lesões sistêmicas, existem tratamentos alternativos.

» A dapsona é usada principalmente se os pacientes tiverem um infiltrado rico em neutrófilos. Ela é contraindicada na deficiência de G6PD. A deficiência de G6PD predispõe aos efeitos adversos hematológicos da dapsona e deve ser excluída em raças predispostas. Nos EUA, negros do sexo masculino são mais comumente afetados, com uma prevalência de aproximadamente 10%.

» Outras opções são uma combinação de tetraciclina e nicotinamida e medicamentos imunossupressores.

» A nicotinamida é usada em combinação com os antibióticos e parece ter propriedades anti-inflamatórias. Ela pode agir como um antagonista do receptor da histamina e foi relatado que ela inibe a quimiotaxia e secreção de neutrófilos e eosinófilos.[42] A nicotinamida não tem as ações vasodilatadoras, gastrointestinais, hepáticas e hipolipêmicas do ácido nicotínico. Assim, não foi mostrado que a nicotinamida produz rubor, prurido e sensações de ardência na pele, comumente observadas quando doses grandes de ácido nicotínico são administradas por via oral.[43]

» No tratamento bem-sucedido das vesículas, os antibióticos e a nicotinamida devem ser reduzidos gradualmente e lentamente durante vários meses, para evitar a recidiva.

» O metotrexato é considerado em pacientes com psoríase e penfigoide bolhoso concomitantes tratados por médicos experientes em antimetabólitos. O metotrexato deve incluir ácido fólico ou folinato de cálcio como parte do esquema.

adjunto **anti-histamínicos sedativos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

■ resposta inadequada à terapia inicial

1a

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

prednisolona associada a imunossupressor ou imunossupressor isolado

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral

--E--

» **azatioprina**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 2.5 mg/kg/dia

-ou-

» **micofenolato de mofetila**: 500-1000 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **ciclosporina**: 2.5 a 4 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas
A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca

OU

» **ciclofosfamida**: 2-3 mg/kg/dia por via oral

OU

» **metotrexato**: 7.5 mg por via oral/intramuscular uma vez por semana no mesmo dia de cada semana inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana; ou 2.5 a 7.5 mg por via oral a cada 12 horas para 3 doses por semana; usar a dose eficaz mais baixa

--E--

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia (exceto no dia em que o metotrexato é administrado)

-ou-

» **folinato de cálcio**: 5 mg por via oral uma vez por semana (em um dia diferente do qual o metotrexato é administrado)

Agudo

- » Se o paciente precisar de altas doses de corticosteroides sistêmicos para a manutenção ou não estiver mostrando uma resposta clínica, outros agentes imunossuppressores (que poupem o corticosteroide) podem ser adicionados, como azatioprina, micofenolato ou ciclosporina.
- » Outros tratamentos para a doença grave generalizada incluem ciclofosfamida e metotrexato.[30]
- » A dose inicial de prednisolona é mantida até a cessação de formação de vesículas novas. Em seguida, a dose é lenta e gradualmente reduzida por 6 a 9 meses.
- » O metotrexato é considerado em pacientes com psoríase e penfigoide bolhoso concomitantes tratados por médicos experientes em antimetabólitos. O metotrexato deve incluir ácido fólico ou folinato de cálcio como parte do esquema.
- » Atualmente, existem evidências insuficientes para recomendar a adição rotineira da azatioprina aos corticosteroides sistêmicos. Devido aos seus efeitos colaterais, a azatioprina deve ser considerada um tratamento adjuvante ao prednisolona apenas quando a resposta foi inadequada e a doença não foi suprimida, ou quando os efeitos colaterais do tratamento existente são inaceitáveis.[34]
- » A evidência do benefício da ciclosporina é conflitante, mesmo com doses relativamente altas >6 mg/kg/dia, e as respostas ocorreram principalmente nos pacientes tratados com corticosteroides orais concomitantes.[32] [34]

adjunto

anti-histamínicos sedativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

Agudo

2a

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) e/ou rituximabe

Opções primárias

» **plasmaférese**

OU

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg/dia por via intravenosa por 5 dias

-e/ou-

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A plasmaférese ou IGIV e/ou rituximabe são usadas se todas as demais opções de tratamento falharem.

» A experiência total publicada da IGIV no penfigoide bolhoso é muito pequena e sugere que tem um valor limitado. Ela produziu algumas respostas dramáticas, porém curtas.[36] O rituximabe isolado ou a combinação de rituximabe e imunoglobulina intravenosa ou a imunoadsorção parecem vantajosos nos casos graves.[38] [39] [40] [41]

adjunto

anti-histamínicos sedativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

lesões disseminadas em crianças

■ **nenhuma contra-indicação aos corticosteroides orais**

1a

corticosteroides orais

Opções primárias

Agudo

» **prednisolona**: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral

» A maioria dos pacientes responde bem aos corticosteroides sistêmicos. No entanto, é essencial usar corticosteroides sistêmicos na duração mais curta e na dose mais baixa possível, para evitar efeitos adversos graves.

» A dose inicial é mantida até a cessação de formação de vesículas novas. Em seguida, a dose é lenta e gradualmente reduzida por 6 a 9 meses.

adjunto **anti-histamínicos sedativos**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: crianças ≤ 40 kg: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, quando necessário; crianças > 40 kg: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: crianças com 2-6 anos de idade: 6.25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário; crianças de 6-12 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

2a **corticosteroides orais associados à antibioticoterapia**

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral
-e-

» **eritromicina base**: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
-e-

» **nicotinamida**: 500-2000 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

» A maioria dos pacientes responde bem aos corticosteroides sistêmicos. No entanto, é essencial usar corticosteroides sistêmicos na duração mais curta e na dose mais baixa possível, para evitar efeitos adversos graves.

Agudo

A dose inicial é mantida até a cessação de formação de vesículas novas. Em seguida, a dose é lenta e gradualmente reduzida por 6 a 9 meses.

» A adição de antibióticos é considerada para poupar os corticosteroides se o uso de longo prazo for previsto. Se os antibióticos como a tetraciclina associada à nicotinamida forem adicionados, os corticosteroides podem ser reduzidos gradualmente e interrompidos mais rapidamente (em vários meses).

» A nicotinamida é usada em combinação com os antibióticos e parece ter propriedades anti-inflamatórias. Ela pode agir como um antagonista do receptor da histamina e foi relatado que ela inibe a quimiotaxia e secreção de neutrófilos e eosinófilos.[42] A nicotinamida não tem as ações vasodilatadoras, gastrointestinais, hepáticas e hipolipêmicas do ácido nicotínico. Assim, não foi mostrado que a nicotinamida produz rubor, prurido e sensações de ardência na pele, comumente observadas quando doses grandes de ácido nicotínico são administradas por via oral.[43]

» No tratamento bem-sucedido das vesículas, os antibióticos e a nicotinamida devem ser reduzidos gradualmente e lentamente durante vários meses, para evitar a recidiva.

adjunto **ciclosporina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ciclosporina**: 2.5 a 4 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas
A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca

» Em crianças, há relatos de sucesso com a ciclosporina nos casos mais resistentes. A ciclosporina pode ser adicionada à terapia combinada, como um medicamento para poupar os corticosteroides; os corticosteroides sistêmicos seriam então reduzidos gradualmente de maneira lenta de semanas a meses, enquanto o paciente continua tomando antibióticos. A redução gradual e lenta do corticosteroide depende da dose inicial do paciente e da duração da terapia e é ajustada à resposta clínica do paciente assim que o processo da doença esteja estável.

Agudo

adjunto

» A evidência do benefício da ciclosporina é conflitante, mesmo com doses relativamente altas >6 mg/kg/dia, e as respostas ocorreram principalmente nos pacientes tratados com corticosteroides orais concomitantes.[32] [34]

anti-histamínicos sedativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: crianças ≤40 kg: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, quando necessário; crianças >40 kg: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: crianças com 2-6 anos de idade: 6.25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário; crianças de 6-12 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

■ **contraindicação a corticosteroides e doença limitada pelo tempo**

1a

antibioticoterapia ou dapsona

Opções primárias

» **nicotinamida**: 500-2000 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

-e-

» **eritromicina base**: 30-50 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas

OU

» **dapsona**: 2 mg/kg/dia por via oral

» As crianças que têm contraindicações à corticoterapia são frequentemente tratadas inicialmente com eritromicina e niacina ou dapsona.

» A dapsona é usada principalmente se os pacientes tiverem um infiltrado rico em neutrófilos. Ela é contraindicada na deficiência de G6PD. A deficiência de G6PD predispõe aos efeitos adversos hematológicos da dapsona

Agudo

e deve ser excluída em raças predispostas. Nos EUA, negros do sexo masculino são mais comumente afetados, com uma prevalência de aproximadamente 10%.

» Outras opções são uma combinação de tetraciclina e nicotinamida e medicamentos imunossuppressores.

» A nicotinamida é usada em combinação com os antibióticos e parece ter propriedades anti-inflamatórias. Ela pode agir como um antagonista do receptor da histamina e foi relatado que ela inibe a quimiotaxia e secreção de neutrófilos e eosinófilos.[42] A nicotinamida não tem as ações vasodilatadoras, gastrointestinais, hepáticas e hipolipêmicas do ácido nicotínico. Assim, não foi mostrado que a nicotinamida produz rubor, prurido e sensações de ardência na pele, comumente observadas quando doses grandes de ácido nicotínico são administradas por via oral.[43]

» No tratamento bem-sucedido das vesículas, os antibióticos e a nicotinamida devem ser reduzidos gradualmente e lentamente durante vários meses, para evitar a recidiva.

adjunto anti-histamínicos sedativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: crianças ≤ 40 kg: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, quando necessário; crianças > 40 kg: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: crianças com 2-6 anos de idade: 6.25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário; crianças de 6-12 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

■ **resposta inadequada à terapia inicial**

1a

dapsona ou clorambucila ou metilprednisolona intravenosa (IV) em dose alta

Agudo

Opções primárias

» **dapsona**: 2 mg/kg/dia por via oral

OU

» **clorambucila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **metilprednisolona**: 4-48 mg/dia por via intravenosa administrados em 4 doses fracionadas

» Em crianças, há relatos de sucesso com dapsona e clorambucila nos casos mais resistentes. Observe que a dapsona é contraindicada na deficiência de G6PD. O tratamento com metilprednisolona IV em dose alta também se mostrou eficaz. Na maioria, a remissão é atingida durante o primeiro ano.

adjunto

anti-histamínicos sedativos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxizina**: crianças ≤40 kg: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, quando necessário; crianças >40 kg: 25 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 100 mg/dia

OU

» **difenidramina**: crianças com 2-6 anos de idade: 6.25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário; crianças de 6-12 anos de idade: 12.5 a 25 mg por via oral/intravenosa/intramuscular a cada 4-6 horas quando necessário

» O prurido geralmente é controlado com o uso de anti-histamínicos orais sedativos, como hidroxizina ou difenidramina.

Recomendações

Monitoramento

O penfigoide bolhoso é uma doença crônica caracterizada por exacerbações espontâneas e remissões. Os pacientes devem ser acompanhados até que estejam em remissão completa e tenham interrompido todos os medicamentos. Em pacientes estáveis, a redução do medicamento deve ser tentada a cada 1 a 2 meses, com base nos critérios clínicos e não de imunofluorescência. É sugerida uma redução da dose diária de prednisolona em intervalos quinzenais; inicialmente em aproximadamente um terço ou um quarto até 15 mg por dia, seguidos por decrementos de 2-5 mg até 10 mg por dia. A dose pode, então, ser reduzida em 1 mg por mês. Em cerca de 50% dos casos, as recidivas só ocorrem em algum momento durante o período de redução da dose, indicando que a dose prévia provavelmente é a dose mínima eficaz para esse paciente. O prurido deve estar bem controlado. Os pacientes que estiverem em esquemas imunossupressores de longo prazo também devem ter um monitoramento apropriado, em intervalos recomendados. Caso alguma complicação ocasione um comprometimento funcional, o agente deve ser interrompido imediatamente e os tratamentos alternativos considerados. A duração da corticoterapia sistêmica no penfigoide bolhoso é provavelmente de muitos meses e, às vezes, é indefinida. A proteção gástrica deve ser considerada. As medidas para minimizar a perda da densidade óssea são apropriadas em mulheres menopausadas e homens com mais de 50 anos de idade e em qualquer paciente com risco elevado de fratura por fragilidade cuja dose diária de prednisolona esperada seja de 7.5 mg ou mais durante pelo menos 3 meses.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose induzida por corticosteroides	longo prazo	alta
<p>A perda óssea induzida por glicocorticoides é a complicação mais previsível e debilitante da administração prolongada de corticosteroides sistêmicos. A perda óssea significativa e o aumento do risco de fratura são observados com doses diárias de prednisolona de apenas 5 mg.^[46] Os tratamentos com glicocorticoides em dias alternados podem causar perda óssea semelhante.</p> <p>Não existem evidências conclusivas de uma dose mínima segura ou da duração da exposição aos glicocorticoides, portanto, os médicos devem considerar os fatores de risco individuais de osteoporose como idade avançada, status de menopausada e medições da densidade óssea inicial, na avaliação dos pacientes.</p> <p>As diretrizes atuais do manejo da osteoporose induzida por glicocorticoides recomendam bifosfonatos, principalmente alendronato e risedronato, como agentes de primeira linha para o tratamento. Essas diretrizes propõem o uso preventivo de bifosfonatos no início do ciclo do tratamento com glicocorticoides, em subgrupos de pacientes de alto risco.^[47]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecção secundária	variável	alta
A presença de áreas extensas de pele desnudada em combinação com o tratamento imunossupressor aumenta a suscetibilidade às infecções secundárias. As infecções podem ser sistêmicas ou limitadas à pele; ambas atrasam a cicatrização das lesões cutâneas.		
morte	variável	baixa
Os pacientes com doença agressiva ou disseminada, aqueles que requerem doses altas de corticosteroides e agentes imunossupressores e os que apresentam problemas médicos subjacentes correm um risco elevado de morte.[48] [49] [50] As causas proximais da morte são a infecção com sepse e os eventos adversos associados ao tratamento. Em um estudo, a mortalidade elevada foi 17% em 3 meses e 31% em 6 meses, principalmente de sepse e doenças cardiovasculares.[48] Em uma pesquisa com pacientes realizada em um centro médico de uma universidade no Centro-Oeste dos EUA, nenhuma diferença foi observada na mortalidade prevista por penfigoide bolhoso em 223 pacientes em comparação com a população geral.[49] No entanto, em um estudo de coorte baseado na população no Reino Unido, o risco de morte para os pacientes com penfigoide bolhoso foi o dobro do risco dos controles.[50] Entre os fatores relacionados à atividade do penfigoide bolhoso (duração; prurido; e número e extensão de vesículas, eosinofilia e anticorpos séricos), apenas o penfigoide generalizado previu a morte em comparação com as formas localizadas. Em uma análise multivariada, idade 86 anos ou mais, quadro clínico geral ruim, sexo feminino e doença generalizada foram associados a riscos elevados de morte em 6 meses.[48]		

Prognóstico

A maioria dos pacientes entra em remissão clínica com o tratamento apropriado. Todavia, a mortalidade é considerável entre os idosos, com uma taxa de morte estimada entre 6% e 41% no primeiro ano.[44] [45]

A mortalidade relatada do penfigoide bolhoso 1 ano após o início do tratamento é muito maior na Europa (19% a 41%) que nos EUA (6% a 12%).[44] [45] A diferença no desfecho pode ser o resultado das diferenças no tratamento, diferenças étnicas, de idade, tamanho do estudo e viés na seleção de pacientes.[21] Os resultados de um ensaio controlado, prospectivo e randomizado realizado em 20 departamentos de dermatologia na França indicaram que apenas a idade avançada ($p=0.02$) e uma baixa pontuação de Karnofsky ($p<0.001$) pareceram prever a morte independentemente.[2] [3] [21]

[VIDEO: Escore de capacidade funcional de Karnofsky]

Nenhum fator diretamente relacionado ao penfigoide bolhoso foi comprovado estar associado ao prognóstico do paciente.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the management of bullous pemphigoid

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the management of bullous pemphigoid

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2012

Artigos principais

- Cotell S, Robinson ND, Chan LS. Autoimmune blistering skin diseases. *Am J Emerg Med.* 2000;18:288-299.
- Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD002292. [Texto completo](#)
- Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-326.

Referências

1. Liu Z. Are anti-BP180 IgG1 or IgG4 autoantibodies pathogenic? *J Invest Dermatol.* 2002;119:989-990.
2. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, et al. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther.* 2003;16:214-223.
3. Walsh SR, Hogg D, Mydlarski PR. Bullous pemphigoid: From bench to bedside. *Drugs.* 2005;65:905-926.
4. Williams DM. Vesiculo-bullous mucocutaneous disease: Benign mucous membrane and bullous pemphigoid. *J Oral Pathol Med.* 1990;19:16-23.
5. Korman NJ. Bullous pemphigoid. The latest in diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Dermatol.* 1998;134:1137-1141.
6. Jung M, Kippes W, Messer G, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:266-268.
7. Chimanovitch I, Hamm H, Georgi M, et al. Bullous pemphigoid of childhood: Autoantibodies target the same epitopes within the NC16A domain of BP180 as autoantibodies in bullous pemphigoid of adulthood. *Arch Dermatol.* 2000;136:527-532.
8. Fisler RE, Saeb M, Liang MG, et al. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2003;25:183-189.
9. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the national skin centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol.* 2002;147:476-480.
10. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian region of north-east Scotland. *Br J Dermatol.* 2005;153:424-427.
11. Schmidt E, Zillikens D. Autoimmune and inherited subepidermal blistering diseases: Advances in the clinic and the laboratory. *Adv Dermatol.* 2000;16:113-157.

12. Dilling A, Rose C, Hashimoto T, et al. Anti-p200 pemphigoid: A novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol.* 2007;34:1-8.
13. Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, et al. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. *J Immunol.* 1993;151:5742-5750.
14. Haase C, Budinger L, Borradori L, et al. Detection of IgG autoantibodies in the sera of patients with bullous and gestational pemphigoid: ELISA studies utilizing a baculovirus-encoded form of bullous pemphigoid antigen 2. *J Invest Dermatol.* 1998;110:282-286.
15. Schmidt E, Brocker EB, Zillikens D. New aspects on the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Hautarzt.* 2000;51:637-645.
16. Gammon WR, Merritt CC, Lewis DM, et al. An in vitro model of immune complex-mediated basement membrane zone separation caused by pemphigoid antibodies, leukocytes, and complement. *J Invest Dermatol.* 1982;78:285-290.
17. Sitaru C, Schmidt E, Petermann S, et al. Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *J Invest Dermatol.* 2002;118:664-671.
18. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest.* 1993;92:2480-2488.
19. Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, et al. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH2- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1065-1073.
20. Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, et al. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. *Br J Dermatol.* 2000;143:112-116.
21. Joly P, Benichou J, Lok C, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141:691-698.
22. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol.* 2002;138:903-908.
23. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:8569-8571.
24. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, 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;172:867-77. [Texto completo](#)
25. Lamb PM, Abell E, Sharp M, et al. Prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* 2006;45:209-214.

26. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, et al. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2007;127:864-873.
27. Daneshpazhooh M, Shahdi M, Aghaeepoor M, et al. A comparative study of antibody titers of blister fluid and serum in patients with subepidermal immunobullous diseases. *Int J Dermatol.* 2004;43:348-351.
28. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, et al. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol.* 1986;136:1231-1235.
29. De Jong MC, Bruins S, Heeres K, et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. differentiation by fluorescence overlay antigen mapping. *Arch Dermatol.* 1996;132:151-157.
30. Cotell S, Robinson ND, Chan LS. Autoimmune blistering skin diseases. *Am J Emerg Med.* 2000;18:288-299.
31. Verdolini R, Cerio R. Autoimmune subepidermal bullous skin diseases: the impact of recent findings for the dermatopathologist. *Virchows Arch.* 2003;443:184-193.
32. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD002292. [Texto completo](#)
33. Bernard P, Charneux J. Bullous pemphigoid: a review [in French]. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:173-181.
34. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol.* 2012;167:1200-1214. [Texto completo](#)
35. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2007;143:1536-1542.
36. Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:41-47.
37. Engineer L, Ahmed AR. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: analysis of current data. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:83-88.
38. Schulze J, Bader P, Henke U, et al. Severe bullous pemphigoid in an infant - successful treatment with rituximab. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:462-465.
39. Schmidt E, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:56-64.
40. Reguiã Z, Tchen T, Perceau G, et al. Efficacy of rituximab in a case of refractory bullous pemphigoid [in French]. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136:431-434.

41. Peterson JD, Chan LS. Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: a comprehensive survey of 71 consecutive patients from the initial use to 2007. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:1-7. [Texto completo](#)
42. Bekier E, Maslinski C. Antihistaminic action of nicotinamide. *Agents Actions.* 1974;4:196.
43. Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-326.
44. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, et al. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1091-1095.
45. Bystryn JC, Rudolph JL. Why is the mortality of bullous pemphigoid greater in Europe than in the US? *J Invest Dermatol.* 2005;124:xx-xxi.
46. Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients: an update. *Arch Dermatol.* 2006;142:82-90.
47. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol.* 2007;26:144-153.
48. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, et al. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1998;134:465-469. [Texto completo](#)
49. Parker SR, Dyson S, Brisman S, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:582-588.
50. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a180. [Texto completo](#)

Imagens



Figura 1: Vesículas tensas e cheias de líquido em pele normal e eritematosa

Do acervo da Dra. Vesna Petronic-Rosic



Figura 2: Vesículas tensas e cheias de líquido em pele normal e eritematosa do tronco e membros

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 29, 2018. As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.



Figura 3: Variante vesicular: vesículas tensas

Do acervo da Dra. Vesna Petronic-Rosic

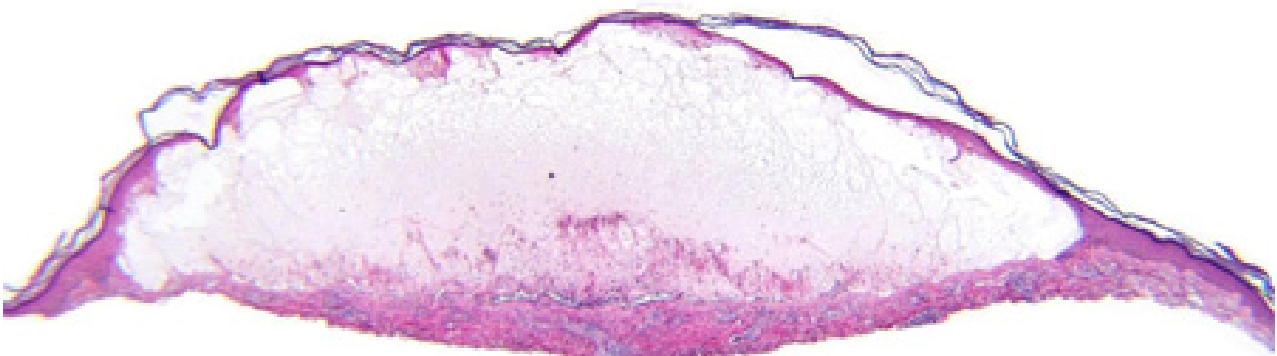


Figura 4: Microscopia óptica: vesícula subepidérmica

Do acervo da Dra. Vesna Petronic-Rosic

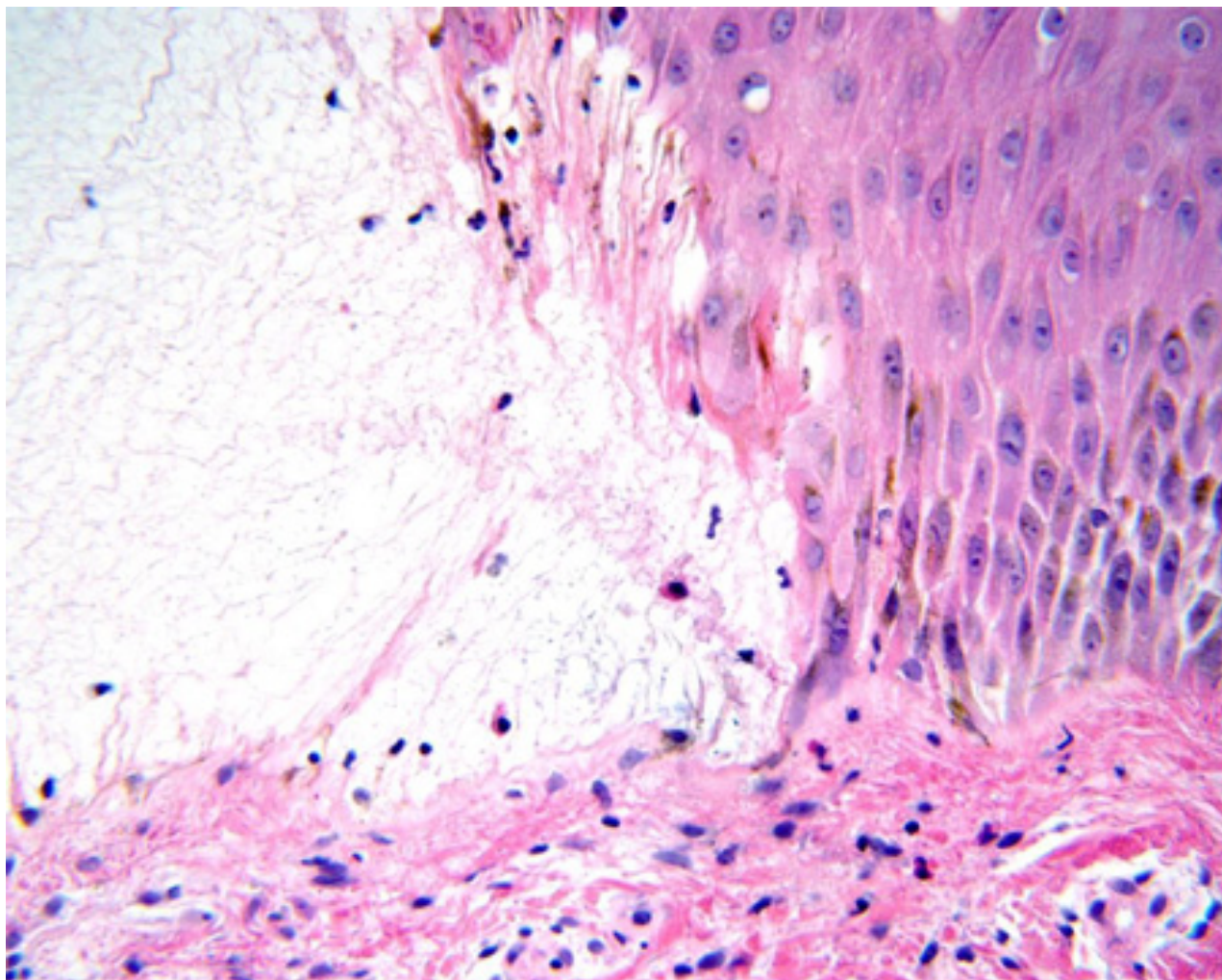


Figura 5: Rede de fibrinas presente na cavidade da vesícula, enquanto o infiltrado dérmico contém muitos eosinófilos

Do acervo da Dra. Vesna Petronic-Rosic

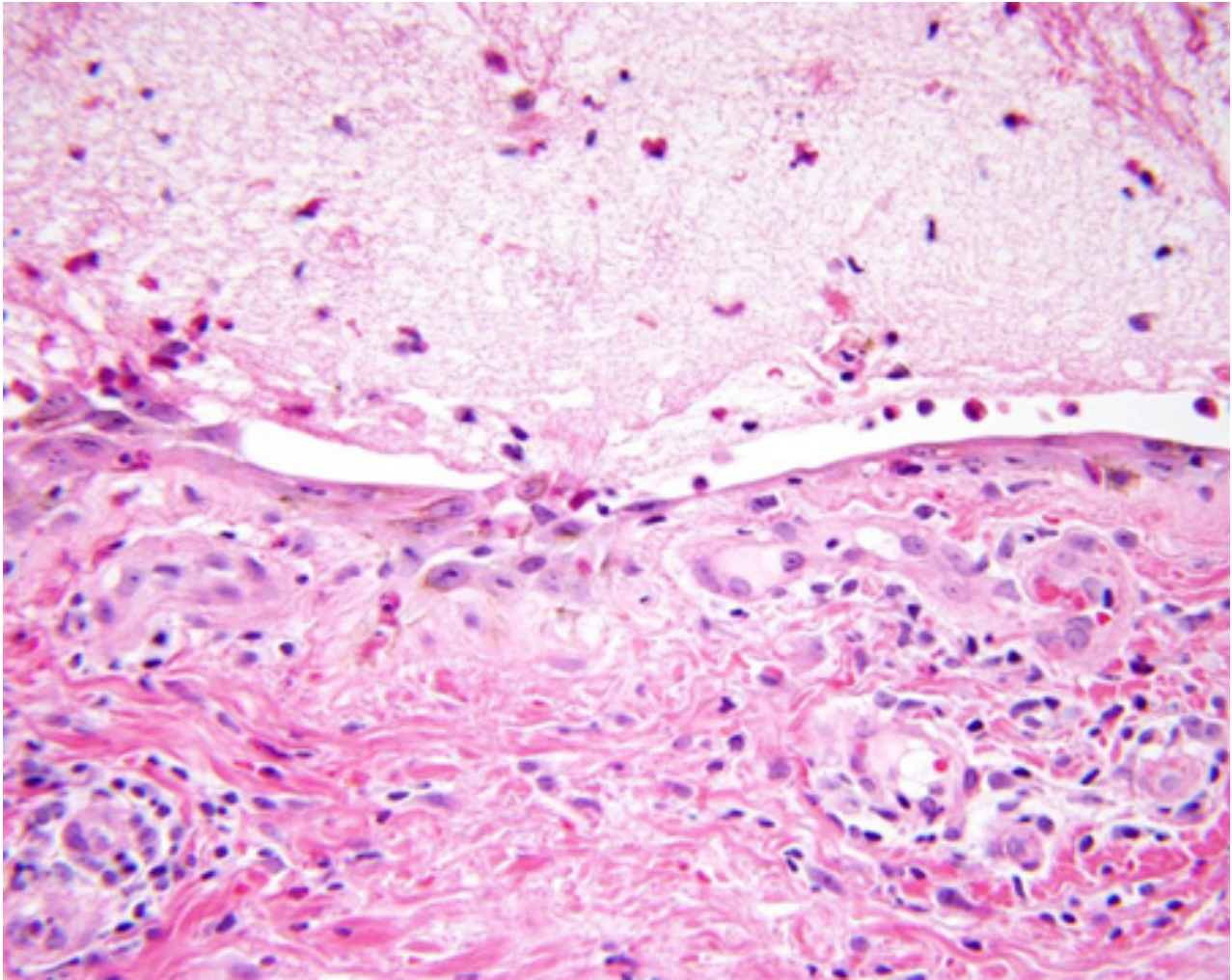


Figura 6: Fibrinas e eosinófilos presentes na cavidade da vesícula

Do acervo da Dra. Vesna Petronic-Rosic

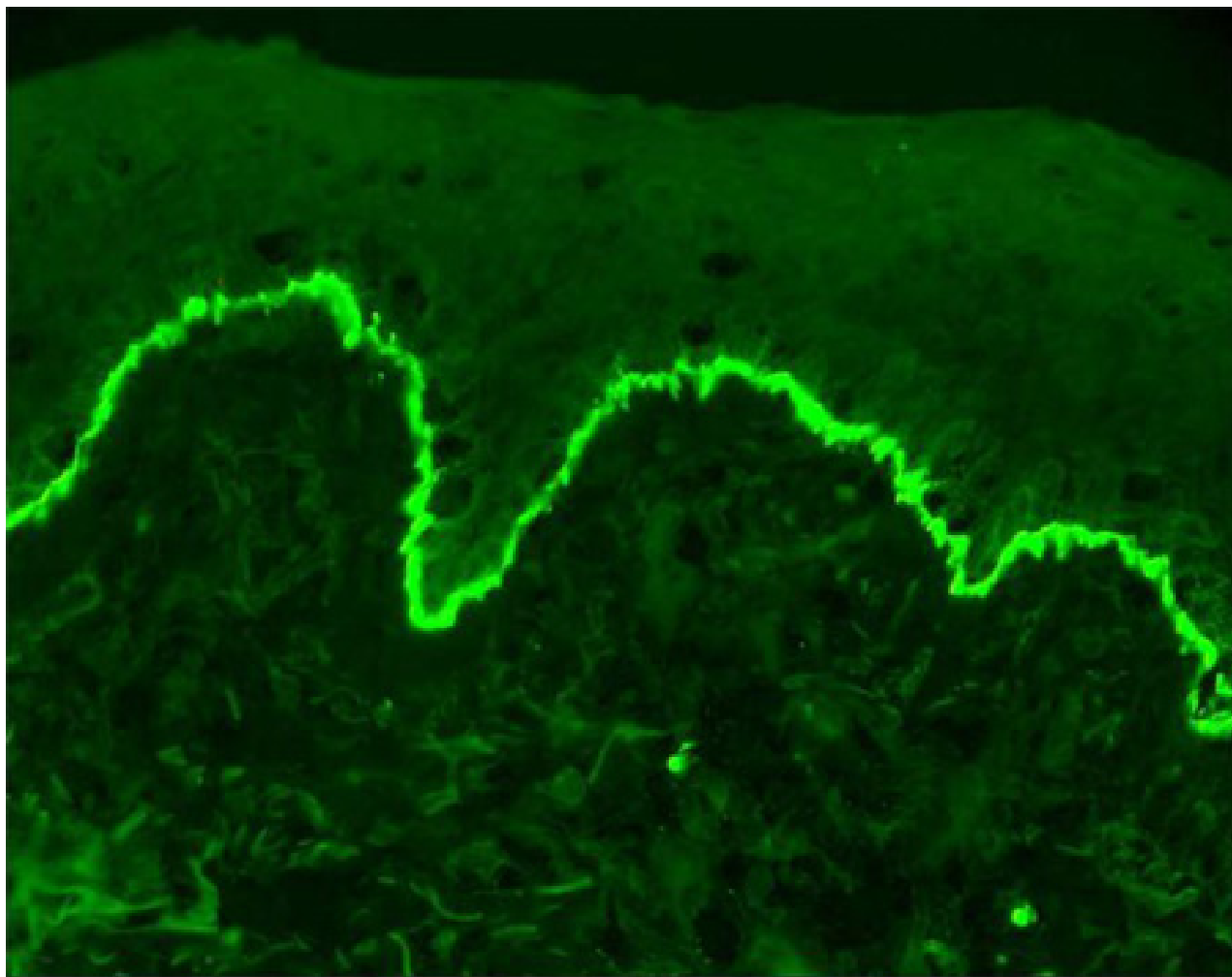


Figura 7: Faixa linear de IgG na zona da membrana basal

Do acervo da Dra. Vesna Petronic-Rosic

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Vesna Petronic-Rosic, MD, MSc, MBA

Professor and Chair

Department of Dermatology, Georgetown University, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC

DIVULGAÇÕES: VPR declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Lawrence Parish, MD

Clinical Professor of Dermatology and Cutaneous Biology

Director, Jefferson Center for International Dermatology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: LP declares that he has no competing interests.

Timothy Patton, MD

Assistant Professor of Dermatology

Department of Dermatology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: TP declares that he has no competing interests.