

Penfigoide bolhoso associado a vários medicamentos e inibidores da dipeptidil peptidase-4^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O penfigoide bolhoso (PB) é uma doença autoimune cutânea grave associada a diferentes comorbidades, como doenças neurológicas, hipertensão e diabetes *mellitus*. Recentemente, o uso de inibidores da dipeptidil peptidase-4/gliptinas (DPP4i) para controlar a hiperglicemia foi associado ao aumento da prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em pacientes com PB recém-diagnosticado,¹ demonstrando que a associação de diferentes medicamentos a certas comorbidades pode ser parcialmente responsável pela relação observada de algumas comorbidades com o PB. Consequentemente, perguntamos se os medicamentos utilizados para tratar outras comorbidades podem ter modificado o risco de desenvolver PB nesse cenário. Este é o relato dos achados sobre a associação de PB com medicamentos não antidiabéticos utilizados no momento do diagnóstico de PB em uma coorte de centro único de pacientes idosos (≥ 70 anos) com DM2 tratados com DPP4i.

A coorte de PB consistiu em 45 pacientes com DM2 em tratamento com DPP4i com PB recém-diagnosticado após janeiro de 2010. Os critérios diagnósticos para PB são apresentados na [tabela 1](#).¹ Todos os pacientes com PB nesta coorte foram tratados uniformemente, de acordo com a diretriz institucional, com a descontinuação da DPP4i e a combinação de corticosteroides sistêmicos em doses progressivamente reduzidas e metotrexato, utilizado como agente poupador de corticosteroide. Os controles incluíam 98 pacientes idosos com DM2 sem PB tratados com DPP4i por pelo menos os últimos 30 meses antes da inclusão no estudo, pareados em uma proporção de 1:2 por sexo, idade (dentro de 2 anos) e ano de diagnóstico. Utilizando o software SPSS, as variáveis categóricas foram comparadas com o teste χ^2 , e os *odds ratios* de risco proporcionais de Cox e de Mantel-Haenszel (OR \pm IC95%) foram calculados entre pacientes com e sem PB ao nível de $p < 0,05$. Os achados fazem parte de um estudo retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

O espectro da DPP4i empregada não diferiu entre os pacientes com e sem PB ($p = 0,06$). Os principais dados demográficos e de histórico médico dos pacientes com PB e controles estão resumidos na [tabela 2](#). Os grupos de medicamentos foram incluídos na análise quando pelo menos 10/143 pacientes estavam em tratamento regular utilizando medicamentos de cada grupo. Avaliando esses grupos juntos, um risco significativamente maior de PB foi encontrado para pacientes em uso de anticoagulantes, inibidores da bomba de prótons e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, enquanto o risco de PB foi significativamente

Tabela 1 Critérios para o diagnóstico de penfigoide bolhoso (PB)

Todos os três critérios devem ser atendidos:

- (a) Apresentação clínica relevante
- (b) Biópsia de pele com lesão consistente com PB
- (c) Um resultado consistente com o diagnóstico de PB em pelo menos um dos seguintes exames laboratoriais rotineiramente disponíveis: imunofluorescência direta, imunofluorescência indireta ou ELISA

menor para aqueles com DM2 em uso de estatinas ([tabela 3](#)). Além disso, a relação da ingestão de estatina com um risco reduzido de PB foi a única associação que permaneceu significativa após a concentração da análise nos quatro grupos de medicamentos acima (HR de Cox = 0,165; IC95% = 0,038-0,723; $p = 0,017$). A principal limitação deste estudo é o número relativamente pequeno de participantes; entretanto, as coortes eram razoavelmente homogêneas, com um número evidente de pacientes com PB incluídos.

A ingestão de estatinas pode diminuir o risco de desenvolver PB em pacientes com DM2 tratados com DPP4i, modificando certos processos inflamatórios, provavelmente promovendo uma mudança anti-inflamatória por meio da inibição das células Th17 e da produção de IL-17.² Por exemplo, em um modelo animal de asma alérgica, a simvastatina modificou o influxo de células inflamatórias, incluindo eosinófilos e T_{reg} , nos tecidos-alvo.³ Recentemente, Guo et al.⁴ relataram uma associação significativamente aumentada do uso de espironolactona com o risco de desenvolver PB em pacientes tratados com DPP4i, mesmo após o ajuste para fatores de confusão (HR = 5,50; IC95% = 1,25-7,51). Notavelmente, embora não tenha sido avaliado especificamente o efeito da espironolactona, não foi possível confirmar um risco maior de PB em pacientes tratados com qualquer diurético poupador de K ([tabela 3](#)). É possível que a variação de fatores genéticos em populações remotas (como pacientes coreanos vs. gregos), incluindo diferenças na suscetibilidade de PB e/ou farmacogenômica divergente, possam explicar as diferenças na suscetibilidade da associação de certos medicamentos ao desenvolvimento de PB.

Foi sugerido que o PB induzido por DPP4i pode se tornar uma doença modelo para o melhor entendimento dos princípios básicos da autoimunidade.⁵ Tentar esclarecer o papel de outros medicamentos no desencadeamento de PB em pacientes com DM2 tratados com DPP4i em estudos prospectivos com amostras de pacientes suficientemente grandes poderá fornecer contribuições essenciais para delinear os pontos ainda não esclarecidos na patogênese dessa doença.

[☆] Como citar este artigo: Gravani A, Christou P, Tigas S, Bassukas ID. Co-medications and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors associated bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2021;96:782-84.

^{☆☆} Trabalho realizado no University Hospital of Ioannina, Ioannina, Grécia.

Suporte financeiro

Nenhum.

Tabela 2 Principais características demográficas e dados da história da doença de pacientes com penfigoide bolhoso (PB) (n = 45) e controles (n = 48)

Características	PB, n (%)	Controles, n (%)
<i>Sexo masculino</i>	n = 19 (42,2%)	n = 41 (41,8%)
<i>Sexo feminino</i>	n = 26 (57,8%)	n = 57 (58,2%)
<i>Idade (anos): mediana [intervalo]:</i>	80 (70-92)	76,5 (70-90)
<i>Intervalo de uso DPP4a (meses) – mediana [variação]</i>	16 (0,3-60)	43,5 (30-125)
<i>Média</i>	19,6	53,9
Comorbidades		
Cardiovasculares	n = 40 (88,9%)	n = 88 (89,8%)
Pulmonares	n = 6 (13,3%)	n = 7 (7,1%)
Neoplasias malignas, excluindo hematológicas	n = 1 (2%)	n = 0 (0%)
Psiquiátricas	n = 9 (20%)	n = 10 (10,2%)
Neurológicas	n = 7 (15,5%)	n = 6 (6,1%)
Gastrointestinais	n = 11 (24,4%)	n = 15 (15,3%)
Metabólicas (dislipidemia, hiperuricemia)	n = 29 (64,4%)	n = 72 (73,5%)
Urogenitais	n = 7 (15,6%)	n = 7 (7,1%)
Doenças hematológicas, incluindo neoplasias malignas	n = 5 (11,1%)	n = 0 (0%)
Doenças de ouvido, nariz, e garganta/oculares	n = 4 (8,9%)	n = 0 (0%)
Reumatológicas	n = 2 (4,4%)	n = 4 (4,1%)
Cutâneas	n = 3 (6,7%)	n = 0 (0%)
Endócrinas, exceto diabetes <i>mellitus</i>	n = 4 (8,7%)	n = 10 (10,2%)

Tabela 3 Medicamentos em pacientes com penfigoide bolhoso associado ao uso de DPP4i e em pacientes sem PB, com uso de DPP4i

Medicamento	Coorte, n (%)		p	OR ^a	IC ^b para OR	
	PB (n = 45)	Controles (n = 98)			Inferior	Superior
Anticoagulantes	24 (53,3%)	34 (34,7%)	0,026	2,300	1,104	4,793
Inibidores α 1-adrenérgicos	6 (13,3%)	7 (7,1%)	0,220	2,062	0,649	6,550
Inibidores ECA/AT2 ^c	36 (80%)	63 (64,3%)	0,064	2,292	0,954	5,503
Betabloqueadores	18 (40%)	33 (33,7%)	0,276	1,510	0,719	3,170
Bloqueadores do canal de cálcio	14 (31,1%)	41 (41,8%)	0,165	0,581	0,270	1,252
Diuréticos de alça	11 (24,4%)	21 (21,4%)	0,444	1,393	0,596	3,170
Diuréticos tiazídicos	20 (44,4%)	29 (29,6%)	0,065	2,009	0,958	4,214
Diuréticos poupadores de potássio	5 (11,1%)	5 (5,1%)	0,113	3,026	0,771	11,886
Medicamentos anti-hipertensivos com ação no sistema nervoso central	4 (8%)	6 (6,1%)	0,522	1,538	0,411	5,785
Estatinas	21 (46,7%)	67 (68,4%)	0,010	0,376	0,179	0,790
Hipolipemiante, outros	4 (8%)	8 (8,2%)	0,851	1,128	0,321	3,970
Tiroxina	3 (6,7%)	9 (9,2%)	0,643	0,725	0,186	2,823
Inibidores da bomba de próton	12 (26,7%)	8 (8,2%)	0,009	3,781	1,396	10,243
Benzodiazepínicos	6 (13,3%)	4 (4,1%)	0,051	3,730	0,995	13,982
Inibidores seletivos da recaptção da serotonina	9 (20%)	6 (6,1%)	0,032	3,429	1,110	10,595

^a Odds ratio de Mantel-Haenszel^b IC, intervalo de confiança de 95%^c Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II.

Contribuição dos autores

Agoritsa Gravani e Ioannis Bassukas foram responsáveis pelo desenho do estudo.

Agoritsa Gravani, Panagiota Christou e Stelios Tigas coletaram os dados. Todos os autores contribuíram para a análise dos dados.




Agoritsa Gravani foi responsável pela 1ª versão do manuscrito; todos os autores revisaram criticamente e aprovaram a versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Gravani A, Gaitanis G, Tsironi T, Tigas S, Bassukas ID. Changing prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid: it is the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e438-9.
2. Egesi A, Sun G, Khachemoune A, Rashid RM. Statins in skin: research and rediscovery, from psoriasis to sclerosis. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:921-7.
3. Jha A, Ryu MH, Oo O, Bews J, Carlson C, Schwartz J, et al. Prophylactic benefits of systemically delivered simvastatin treatment in a house dust mite challenged murine model of allergic asthma. *Br J Pharmacol.* 2018;175:1004-16.
4. Guo JY, Chen HH, Yang YC, Wu PY, Chang MP, Chen CC. The association of dipeptidyl peptidase IV inhibitors and other risk factors with bullous pemphigoid in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *J Diabetes Complications.* 2020;34:107515.
5. Nishie W, Tasanen K. Gliptin-associated bullous pemphigoid: A valuable model of the mechanism of breakdown of immune tolerance against BP180. *J Invest Dermatol.* 2019;139:755-6.

Agoritsa Gravani ^{a,*}, Panagiota Christou^b,
Stelios Tigas ^{b,c}
e Ioannis D. Bassukas ^{a,d}

^a Departamento de Dermatologia, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Grécia

^b Departamento de Endocrinologia e Centro de Diabetes, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Grécia

^c Departamento de Endocrinologia e Centro de Diabetes, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Grécia

^d Departamento de Doenças Cutâneas e Venéreas, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Grécia

* Autor pra correspondência.

E-mail: ritsagravani@gmail.com (A. Gravani).

Recebido em 9 de junho de 2020; aceito em 2 de outubro de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.10.007>

2666-2752/ © 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

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

Avaliação da eficácia do 5-fluorouracil 5% tópico intermitente e da nicotinamida oral no tratamento do campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Ceratoses actínicas (CA) são a quarta dermatose mais diagnosticada nos consultórios dermatológicos brasileiros e o diagnóstico mais frequente em pacientes acima de 65 anos de idade.¹ O risco de malignização de uma única CA é baixo; porém, múltiplas CAs em um mesmo paciente multiplicam o risco individual, o que, somado à impossibilidade de determinar qual lesão malignizará, torna primordial o tratamento e o seguimento clínico de todas as CAs.²

A presença de mais de uma CA em uma mesma área caracteriza clinicamente um campo de cancerização cutâneo (CCC) em atividade.³ Recentemente, estratégias de estabilização do CCC são estudadas, com o objetivo de prevenir a incidência de tumores cutâneos, sua recorrência ou a evolução de lesões já existentes.

O 5-fluorouracil (5FU) é um quimioterápico tópico de excelente resposta terapêutica, com redução de até 80% da contagem de CAs e estabilização do CCC. Entretanto, os

efeitos colaterais decorrentes do uso diário podem levar a má adesão e prejuízo no resultado.⁴ Apesar da descrição de inúmeros regimes terapêuticos, seu uso para a estabilização do CCC sob forma intermitente ainda não foi testado adequadamente.

A nicotinamida é uma vitamina do complexo B que atua no reparo do DNA, reduzindo os efeitos da imunossupressão cutânea causados pela radiação ultravioleta (RUV), modulando a produção de citocinas inflamatórias e restaurando os níveis de energia celular pós-exposição à RUV. Ademais, a nicotinamida oral parece apresentar efeito fotoprotetor em humanos, reduzindo a contagem de CAs e a incidência de neoplasias cutâneas em pacientes de alto risco.⁵

Conduziu-se um ensaio clínico aberto, randomizado, comparativo, fatorial, autocontrolado, duplo cego (para nicotinamida) no qual 36 pacientes, cujos antebraços apresentavam de três a dez CAs cada, foram randomizados em dois grupos. Um grupo recebeu nicotinamida oral 500 mg a cada 12 horas durante 120 dias, e o outro grupo recebeu placebo na mesma posologia. Seus antebraços foram, subsequentemente, randomizados para receber 5FU tópico, à noite, três vezes na semana, ou filtro solar com fator de proteção solar 30 (FPS), três vezes ao dia. Em uma área padronizada dos antebraços, os pacientes foram avaliados clinicamente quanto à contagem de CAs e à Escala de Fotoenvelhecimento dos Antebraços (EFA), que avalia os antebraços quanto a aspectos do fotoenvelhecimento, como rugas, melanoses, púrpura visível, elastose e cicatrizes estelares, associados à presença de CAs.⁶

Além disso, os pacientes foram biopsiados na região central do antebraço, em pele sem CA clinicamente evidente, para avaliação de displasia epitelial a partir do KIN (*Keratinocyte Intraepithelial Neoplasia*) e imuno-histoquímica dos marcadores p53 e Ki67, na inclusão e após 120 dias. O

[☆] Como citar este artigo: Ferreira ER, Miola AC, Lima TRR, Schmitt JV, Abbade LPF, Miot HA. Efficacy of intermittent topical 5-fluorouracil 5% and oral nicotinamide in the skin field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol.* 2021;96:784-87.

^{☆☆} Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil.