

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

PATRÍCIA PENHA SILVEIRA FAGUNDES

Caracterização da resposta autoimune humoral e do perfil imunopatológico  
de pacientes com dermatoses bolhosas autoimunes no período gestacional e  
extragestacional

Versão Corrigida Conforme Resolução CoPGr6018/11

São Paulo

2023

Patrícia Penha Silveira Fagundes

Caracterização da resposta autoimune humoral e do perfil imunopatológico  
de pacientes com dermatoses bolhosas autoimunes no período gestacional e  
extragestacional

Versão Corrigida Conforme Resolução CoPGr6018/11

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Profa. Dra. Valéria Aoki

Pesquisadores colaboradores: Profa.  
Dra. Celina W. Maruta, Profa. Dra.  
Claudia G. Santi, Profa. Dra. Denise  
Miyamoto

SÃO PAULO

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fagundes, Patricia Penha Silveira

Caracterização da resposta autoimune humoral e do perfil imunopatológico de pacientes com dermatoses bolhosas autoimunes no período gestacional e extragestacional / Patricia Penha Silveira Fagundes. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.  
Orientadora: Valeria Aoki.

Descritores: 1.Dermatopatias vesiculobolhosas  
2.Pênfigo 3.Penfigoide bolhoso 4.Dermatose linear  
bolhosa por IgA 5.Epidermólise bolhosa adquirida  
6.Dermatite herpetiforme 7.Gestação

USP/FM/DBD-166/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Ao meu esposo Guilherme, que com todo amor, respeito, paciência e dedicação, me apoia e inspira diariamente.*

*À Isabela e Marina, por serem luz da minha vida. Minhas filhas, que vocês encontrem algo de que gostem muito, e então se dediquem com afinco e persistência. A recompensa virá pois o trabalho enobrece, dignifica e satisfaz.*

*Aos meus pais, Lineu e Sueli, professores de formação, exemplos vivos de ética, força e sabedoria. Foi com os sólidos valores que me passaram, que escrevo minha história e hoje realizo este sonho.*

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Dr. Bernardo Gontijo**, *in memoriam*, por ter sido meu mentor desde a graduação, orientando sempre com disponibilidade e carinho meus passos em cada etapa da minha formação. Foi seguindo sua recomendação que prestei prova em São Paulo e anos depois já dermatologista, um dia escrevi à Dra. Valéria Aoki. Que alegria poder concluir mais esta etapa do caminho profissional desenhado anos atrás em uma sala da UFMG. Seus ensinamentos são um legado a guiar muitos dermatologistas hoje e sempre. Obrigada professor!

À professora **Dra. Valéria Aoki**, minha orientadora, meu profundo agradecimento por ter possibilitado, ao me aceitar como orientanda, que eu aprimorasse meus conhecimentos na Dermatologia, estreitando assim a ponte entre ciência e assistência, propósito traçado por mim na faculdade. Muito obrigada por ser fonte de inspiração e força na Dermatologia brasileira e mundial. Seu trabalho é luz ao guiar pesquisadores, inspiração para mulheres na carreira médica e bálsamo para tantos pacientes. Foi uma honra tê-la como orientadora.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos membros da banca de qualificação, Profa. Dra. Raquel Leão Orfali, Prof. Dra. Zilda Najjar Prado de Oliveira, Prof. Dr. Walmar Roncalli, pelas relevantes contribuições, que muito engrandeceram este trabalho.

À Prof. Dra. Celina W. Maruta, Prof. Dra. Cláudia G. Santi e Profa. Dra. Denise Miyamoto, pelo apoio e acolhida no Ambulatório de Dermatoses Bolhosas e por dividirem comigo seus conhecimentos.

Aos amigos do LIM-56, que contribuíram diretamente para a concretização deste trabalho.

À Ruth Meneses e Marcelo Alves, da Secretaria do Departamento de Dermatologia da USP, pela atenção, prestatividade de resposta em todas as etapas documentais deste estudo.

À equipe da biblioteca da FMUSP, pelo auxílio em todas as solicitações.

Ao Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo (FUNADERSP), pelo apoio financeiro fundamental para a concretização deste estudo e pelo fomento à pesquisa científica.

A cada uma das participantes deste estudo, que contribuíram para que as informações geradas com esta pesquisa possam ajudar muitas outras pacientes.

À toda minha amada família, por sua história e ensinamentos, obrigada pelo incentivo e por estarem presentes em todos os momentos. Se hoje estou aqui, é porque recebi muito de vocês!

Esta dissertação está de acordo com:

Diretrizes para a apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver)/ Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro ... [et al.]. –3.ed.rev.ampl.mod. - - São Paulo: SIBi/USP, 2016.100p.: il. – (Cadernos de estudos; 9)

## RESUMO

Fagundes, PPS. Caracterização da resposta autoimune humoral e do perfil imunopatológico de pacientes com dermatoses bolhosas autoimunes no período gestacional e extragestacional [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

**Introdução:** As dermatoses bolhosas autoimunes (DBAI) cursam com o surgimento de bolhas cutâneas e/ou mucosas, decorrentes da formação de auto-anticorpos contra antígenos epidérmicos ou da junção dermo-epidérmica, relacionados à adesão celular. DBAI podem ocorrer durante a gestação, mas são relativamente raras. Existem duas situações clínicas distintas: 1- paciente com DBAI previamente diagnosticada, que engravida; 2- gestante sem histórico prévio de DBAI desenvolve quadro bolhoso que requer diagnóstico e manejo. As alterações hormonais observadas na gestação levam a mudanças no sistema imune materno capazes de modificar a evolução das DBAI. Este estudo justifica-se pela necessidade em se aprofundar conhecimentos sobre o manejo das DBAI na gestação, em função das suas peculiaridades com relação aos aspectos diagnósticos, desafios terapêuticos e possibilidades de complicações para mãe e feto. **Objetivos:** Geral: caracterizar a resposta autoimune humoral e do perfil imunopatológico de pacientes com dermatoses bolhosas autoimunes no período gestacional e extragestacional; Específicos: 1-caracterizar o quadro clínico das pacientes no período gestacional e extragestacional; 2-identificar principais ocorrências/complicações do recém-nascido; 3-caracterização da resposta imune humoral através de imunofluorescência indireta (IFI), salt-split skin indireto (SSS) e ELISA com proteínas recombinantes - desmogleínas 1 e 3, anti-BP180, anti-BP230 e anti-colágeno VII. **Métodos:** Foram realizados 292 atendimentos de pacientes do sexo feminino no ambulatório de DBAI do HCFMUSP no período de 2016-2019. Foram incluídas neste estudo 11 mulheres com diagnóstico prévio de DBAI, ou que tiveram início de DBAI coincidente com a gestação e um neonato. Os dados demográficos e laboratoriais foram obtidos através de análise retrospectiva de prontuários, e testes imuno-sorológicos através de imunofluorescência indireta (IFI), salt-split skin (SSS) e ELISA foram realizados utilizando-se soros coletados no período gestacional e extragestacional, previamente armazenados em laboratório. **Resultados:** Onze pacientes incluídas no estudo



apresentaram critérios clínicos, histopatológicos e de imunofluorescência direta que corroboraram o diagnóstico de DBAI (pênfigo foliáceo ou PF, n=4; pênfigo vulgar ou PV, n=3; penfigóide gestacional ou PG, n=1, dermatose bolhosa por IgA linear ou DBAL, n=1; dermatite herpetiforme ou DH, n=2). Um recém-nascido (RN), filho de uma das pacientes de PF foi incluído. A maioria das pacientes teve diagnóstico de DBAI prévio à gestação (9/11,82%); Houve piora da DBAI na gestação, observada em 6 de 11 pacientes (54%), estabilidade da DBAI em 4/11 (36%) pacientes e melhora da DBAI em 1/11 casos (10%); nas DBAI intraepidérmicas, a piora ocorreu em 4/7 pacientes, sendo 3/4 casos, pacientes com diagnóstico de PV e 1/4 com o diagnóstico de PF. Nas DBAI subepidérmicas, a piora ocorreu em 2/4 pacientes, uma com PG e outra com DH. Não houve nenhuma dermatose bolhosa neonatal, ou complicações relatadas reportadas. Quanto aos achados laboratoriais, nas DBAI intraepidérmicas durante a gestação, a IFI foi positiva em 5/7 pacientes, sendo 3 pacientes de PV (100%) e 2 pacientes de PF (50%); a IFI mostrou incremento nos títulos de auto-anticorpos durante a gestação observado em todas as pacientes de PV (3/3) e em apenas uma paciente de PF (1/4). Com relação ao ELISA, nas DBAI intraepidérmicas durante a gestação, o ELISA foi positivo em 6/7 pacientes e no RN de mãe com PF. Duas pacientes (1 PV e 1 PF) realizaram ELISA após o período gestacional. A paciente de PV apresentou títulos mais elevados na gestação, ao passo que a paciente de PF teve ELISA negativo durante a gestação, com títulos crescentes em anos subsequentes. Na paciente de PV, houve reconhecimento de anti-BP180 e de anti-Dsg3 no período pós-gestacional. **Conclusões:** Oitenta e dois por cento das pacientes estudadas apresentaram DBAI prévia à gestação (82%); O tempo de surgimento da doença em relação à gestação variou de 1-15 anos. Houve piora clínica da DBAI na gestação em 54% dos casos, sendo a piora mais expressiva nas DBAI intraepidérmicas (66%), especialmente no PV, em comparação ao grupo das DBAI subepidérmicas (33%). Não houve nenhuma dermatose bolhosa neonatal, ou complicações reportadas no neonato. Nas DBAI intraepidérmicas e subepidérmicas, houve detecção de auto-anticorpos circulantes IgG tanto por IFI quanto por ELISA, com incremento nos títulos de auto-anticorpos IgG durante a gestação.

**Palavras-chave:** Pênfigo. Penfigóide. Dermatopatias Vesiculobolhosas. Gestação. ELISA.

## ABSTRACT

Fagundes, PPS. Characterization of the humoral autoimmune response and the immunopathological profile of patients with autoimmune bullous diseases in the gestational and postpartum period [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

**Background:** Autoimmune bullous diseases (AIBD) affect the skin and/or mucous membranes due to the binding of autoantibodies related to cell adhesion to structures of the epidermis or the dermo-epidermal junction (DEJ). AIBD classification is made according to the epidermal level of the cleavage, and even though they may appear during pregnancy or in the post-partum period, their occurrence is rare. There are two different clinical situations of AIBD occurring during pregnancy: 1- AIBD onset in a pregnant patient with a history of AIBD; 2- AIBD onset in a pregnant patient with no history of AIBD. The hormonal changes seen in pregnancy cause alterations in the immune system, which potentially lead to AIBD presentation. Our aim was to characterize the clinical, epidemiological, and autoantibody profile of patients with AIBD during pregnancy and postpartum. **Methods:** We conducted a retrospective and prospective study of patients with AIBD in a Brazilian tertiary university hospital (Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP), who were pregnant between January 2016 and December 2020. In the analyzed period, there were 292 female patients registered at the AIBD outpatient clinic of HCFMUSP, 20 became pregnant, and eleven fulfilled the inclusion criteria. The nine patients who did not have serum collected during the gestational period were not included in the study. We obtained demographic and clinical data through telephone calls and patient records. Laboratory data, including histopathology examination (HE) as well as direct (DIF) and indirect immunofluorescence (IIF), were obtained from patient charts. ELISA assays for circulating autoantibodies (anti-desmoglein 1 and 3, anti-BP 180 and 230, and anti-collagen VII) were performed. **Results:** The AIBD diagnosis in the 11 women with pregnancy history presented as follows: pemphigus foliaceus (PF) n=4; pemphigus vulgaris (PV) n=3; pemphigoid gestationis (PG) n=1; linear IgA bullous dermatosis (LAD) n=1 and dermatitis

herpetiformis (DH) n=1. Most patients had a history of AIBD before pregnancy (9/11, 82%). During pregnancy, the AIBD clinical course worsened in 6/11 (54%), was stable in 4/11 (36%) and improved in 1/11 (10%). When evaluating the intraepidermal AIBD group alone, worsening was seen in 4/7 patients, 3 PV and 1 PF. In the subepidermal AIBD group, worsening was observed in 2/4 patients, 1 PG and 1 DH. All neonates had no AIBD or complications. Laboratory evaluation revealed positive indirect immunofluorescence in 5/7 patients (3 PV and 2 PF) and positive ELISA in 6/7 patients (3 PV and 3 PF). Two pemphigus patients were evaluated by ELISA after pregnancy: one PV, with higher titers during pregnancy which then declined after delivery, and one PF, with negative ELISA during pregnancy followed by positive high titers in the following years. **Conclusion:** AIBD is a rare condition in pregnancy and postpartum, more common in patients with previous history of AIBD. Worsening of AIBD during pregnancy occurred in 54% of the patients, particularly in those diagnosed with PV. Pemphigoid gestationis was not the most common reported AIBD in pregnancy. The range of AIBD onset and pregnancy varied from 1-15years. There was no reports of either AIBD or complications in the newborns, despite increased levels of circulating IgG autoantibodies directed against target skin autoantigens during pregnancy or postpartum.

**Keywords:** Autoimmune bullous diseases. Pemphigus. Pemphigoid. Pregnancy. ELISA.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AP	Anatomopatológico
C3	Fração 3 do Complemento
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
DBAI	Dermatoses bolhosas autoimunes
DDS	Dapsona
DH	Dermatite herpetiforme
Dsg	Desmogleína
Dsc	Desmocolina
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina-eosina
IF	Imunofluorescência
IFD	Imunofluorescência direta
IFI	Imunofluorescência indireta
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IH	Imuno-histoquímica
LIM 56	Laboratório de Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências

LT	Linfócitos T
NK	Natural killer
PB	Penfigóide bolhoso
PG	Pênfigo foliáceo
PV	Pênfigo vulgar
RN	Recém-nascido
Th	T helper
Treg	T regulador
ZMB	Zona da membrana basal

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor que
>	Maior que
=	Igual a
°C	Graus Celsius
n	Tamanho da amostra
+	Positivo
-	Negativo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
UI	Unidade internacional
Mg	Micrograma
μL	Microlitro
μm	Micrômetro

## LISTA DE FIGURAS

	Página
<b>Figura 1</b> - Supressão da citotoxicidade e o estado de imunomodulação na interface materno fetal	24
<b>Figura 2</b> – Algoritmo diagnóstico nas dermatoses bolhosas autoimunes	34
<b>Figura 3</b> – Fotos clínicas das gestantes com DBAI	41
<b>Figura 4</b> – Aspectos histopatológicas das gestantes com DBAI	45
<b>Figura 5</b> – Imunofluorescência direta da pele perilesional de DBAI	47
<b>Figura 6</b> – Resultados do ELISA para os antígenos testados e sua evolução no período gestacional e pós-gestacional nas pacientes de pênfigo vulgar	52
<b>Figura 7</b> – Resultados do ELISA para os antígenos testados e sua evolução no período gestacional e pós-gestacional nas pacientes de pênfigo foliáceo	53

## LISTA DE QUADROS

	Página
<b>Quadro 1</b> - Curso das doenças bolhosas autoimunes e eventos adversos durante a gestação	25
<b>Quadro 2</b> - Dados clínicos e demográficos de mulheres grávidas com pênfigos	Anexo I
<b>Quadro 3</b> - Dados clínicos e demográficos das pacientes de DBAI incluídas neste estudo	40
<b>Quadro 4</b> – Exame histopatológico e de IFD das pacientes de DBAI do estudo	44
<b>Quadro 5</b> - Análise da imunofluorescência indireta (IFI) de pacientes com DBAI nos períodos gestacional e extragestacional	49
<b>Quadro 6</b> - Análise do ELISA com proteínas recombinantes e IFI de paciente com DBAI no período gestacional e pós gestacional	51



## SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 Sistema imune.....	21
2.1.1 Sistema imune e gestação.....	21
2.2 Doenças bolhosas autoimunes e gestação.....	25
2.2.1 Pênfigo vulgar.....	26
2.2.2 Pênfigo foliáceo.....	28
2.2.3 Penfigóide bolhoso.....	29
2.2.4 Penfigóide gestacional.....	29
2.2.5 Dermatose por IgA linear.....	31
2.2.6 Epidermólise bolhosa adquirida.....	32
2.2.7 Dermatite herpetiforme.....	33
3. OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo Principal.....	35
3.2 Objetivos Específicos.....	35
4. MÉTODOS.....	35
4.1 Casuística.....	35
4.1.1 Critérios de inclusão.....	35
4.1.2 Critérios de exclusão.....	35
4.2 Avaliação demográfica e laboratorial .....	36
4.2.1 Coleta dos dados clínicos e demográficos das pacientes.....	36

4.2.2 Exames laboratoriais.....	36
4.2.2.1 Avaliação histopatológica.....	37
4.2.2.2 Imunofluorescência Direta.....	37
4.2.2.3 Imunofluorescência Indireta.....	37
4.2.2.4 Salt split skin.....	37
4.2.2.5 ELISA.....	38
5. RESULTADOS.....	39
5.1 Análise das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com DBAI.....	39
5.1.1 Dados demográficos e clínicos de pacientes com DBAI do estudo.....	42
5.1.2 Dados imunohistopatológicos das pacientes de DBAI no período gestacional e extragestacional.....	43
5.1.2.1 Exame Histopatológico.....	43
5.1.2.2 Imunofluorescência Direta.....	46
5.1.2.3 Avaliação pela técnica de IFI de pacientes com DBAI nos períodos gestacional e extragestacional.....	48
5.1.2.4 Avaliação pela técnica de ELISA de pacientes com DBAI do estudo.....	50
6. DISCUSSÃO.....	54
6.1 Dados demográficos e clínicos de DBAI.....	54
6.1.1 Diagnóstico.....	54
6.1.1.1 DBAI Intraepidérmica.....	54
6.1.1.2 DBAI subepidérmica.....	54

6.1.2 Idade de início da DBAI.....	54
6.1.3 Relação DBAI e gestação.....	54
6.1.4 Tempo de DBAI e gestação estudada.....	55
6.1.5 Evolução da DBAI durante a gestação.....	55
6.2 Dados sorológicos.....	56
6.2.1 IFI.....	56
6.2.1.1 DBAI intraepidérmicas na gestação.....	57
6.2.1.1.1 PV.....	57
6.2.1.1.2 PF.....	57
6.2.1.2 DBAI subepidérmicas na gestação.....	57
6.2.2 ELISA.....	58
6.2.2.1 DBAI intraepidérmicas na gestação.....	58
6.2.2.1.1 PV.....	58
6.2.2.1.2 PF.....	59
6.2.2.2 DBAI subepidérmicas na gestação.....	60
7. CONCLUSÕES.....	61
8. FINANCIAMENTO.....	62
9. REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO I: Quadro 2 - Dados clínicos e demográficos de mulheres grávidas com pênfigos.....	73

## 1. INTRODUÇÃO

As dermatoses bolhosas autoimunes (DBAI) cursam com o surgimento de bolhas cutâneas e/ou mucosas, decorrentes da formação de auto-anticorpos contra antígenos epidérmicos ou da junção dermo-epidérmica, relacionados à adesão celular. (1) As DBAI são classificadas, de acordo com o nível da clivagem:

- I. Dermatoses bolhosas intraepidérmicas: os antígenos-alvo dos auto-anticorpos encontram-se na epiderme e portanto, a clivagem é intraepidérmica. Neste grupo, inclui-se o pênfigo vulgar e suas variantes, pênfigo por IgA, paraneoplásico e induzido por medicamentos e o pênfigo foliáceo e suas variantes: endêmico (Fogo Selvagem) e não endêmico (Doença de Cazenave).
- II. Dermatoses bolhosas subepidérmicas; os antígenos-alvo dos auto-anticorpos encontram-se na zona da membrana basal (ZMB) ou na sublâmina densa levando à clivagem subepidérmica. Enquadram-se, neste grupo, o penfigóide bolhoso, a epidermólise bolhosa adquirida, o penfigóide das membranas mucosas, a dermatose por IgA linear, a dermatite herpetiforme e o lúpus eritematoso sistêmico bolhoso.

DBAI podem ocorrer durante a gestação, mas são relativamente raras. (2, 3) Existem duas situações clínicas distintas: 1- paciente com DBAI previamente diagnosticada, que engravida; 2- uma gestante sem histórico prévio de DBAI desenvolve um quadro bolhoso que requer diagnóstico e manejo. (2) O penfigóide gestacional (PG), variante do PB, tem seu início exclusivamente associado à gestação, pós-parto, tumores trofoblásticos e mola hidatiforme ou coriocarcinoma. (4)

Este estudo justifica-se pela necessidade em aprofundar conhecimentos acerca da ocorrência das DBAI na gestação em função das peculiaridades no diagnóstico e dos desafios terapêuticos nesta fase, bem como os riscos de complicações maternas e/ou fetais relacionados a doença de base e/ou seu tratamento específico.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 SISTEMA IMUNE

A resposta imune existe prioritariamente para defender o hospedeiro contra patógenos invasores, e evitar a reatividade contra estruturas próprias do organismo. Linfócitos derivados do timo, ou linfócitos T (LT), são células implicadas nestas funções. (5) Sendo assim, LT *naïve* podem se diferenciar em LT com especificidade para responder a antígenos externos, como também a auto-antígenos. Esta maturação de LT depende essencialmente das interações com o ambiente físico-químico e resultam no desenvolvimento de células com função efetora e de memória ou células com função reguladora. (5)

Linfócitos Th são células auxiliares (*helper*) na defesa imunológica ao estimularem a síntese de anticorpos com base na síntese de citocinas com funções diferentes. A população de LT efetores e de memória é subdividida em: Th1 (produtora de IL-12 e IFN $\gamma$  - indução resposta imune celular para o combate a infecções virais e patógenos intracelulares), Th2 (produtoras de IL-4, IL-5 e IL-13 – indução da síntese de IgE e eosinofilia envolvidas na patogênese das doenças atópicas e na defesa contra parasitas extracelulares), Th17 (produtora de IL-17 e IFN $\gamma$ , com papel na defesa epitelial antimicrobiana, recrutamento e ativação de neutrófilos), Th22 (produtora de IL-22 importante na indução de reparação tecidual), Th9 (produtora de IL-9, ação contra helmintos intestinais e exacerbação dos mecanismos alérgicos), Tfh (T folicular *helper*) com participação na formação dos centros germinativos e Treg (T reguladora) com função regulatória e indução de tolerância imune. (6, 7) Linfócitos Treg têm ação antiinflamatória e exercem um papel na manutenção da tolerância a componentes celulares próprios. Dados da literatura indicam que, tanto em murinos como em humanos, a depleção de linfócitos Treg está relacionada ao desenvolvimento de graves doenças autoimunes. (5)

#### 2.1.1 Sistema imune e gestação

A gestação é um estado imunológico específico, pois a mãe deve equilibrar a tolerância ao feto com a manutenção de seu próprio sistema imune. (8) Importantes

mudanças hormonais ocorrem na gravidez, tanto nos níveis de progesterona e de estrógeno, como também de cortisol, norepinefrina e deidroepiandrosterona. Os níveis séricos da progesterona e estradiol aumentam de 5 a 10 vezes, ao longo da gravidez, retornando rapidamente a níveis normais no pós-parto. (9, 10) Sob a influência destes hormônios ocorrem mudanças profundas no sistema imune ao longo da gravidez a fim de acomodar o feto alogênico, que incluem processos imunorregulatórios e imunossupressores. Este estado de imunomodulação ocorre de maneira mais intensa na interface materno-fetal, onde os níveis de progesterona estão muito elevados devido à maior produção deste hormônio pela placenta, e de maneira mais sutil no sangue periférico da mãe. (10)

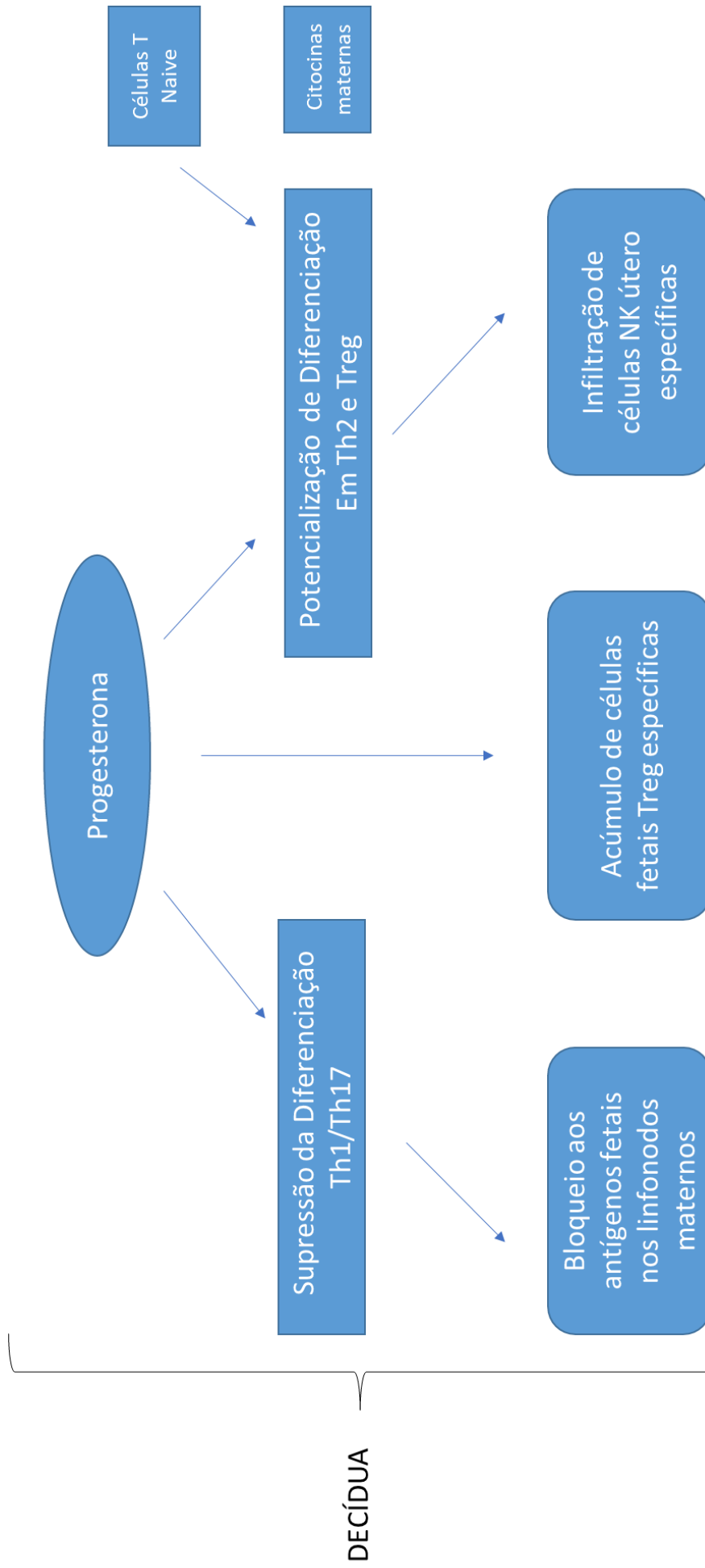
Na decídua, região uterina onde a placenta se desenvolve, observa-se uma acentuada supressão da citotoxicidade, infiltração de células NK útero-específicas, bloqueio de antígenos fetais expostos aos linfonodos maternos e acúmulo de linfócitos Treg feto-específicos. (10, 11) Linfócitos Treg encontram-se elevados durante a gravidez, inclusive no sangue materno, e exercem papel na supressão da resposta imune local através do fenômeno da supressão ligada. Esta supressão pode explicar os baixos níveis de auto-anticorpos durante a gravidez em certas doenças autoimunes e inflamatórias, levando à remissão seguida de reativação no pós-parto (doença de Graves e artrite reumatóide). (2) (**Figura 1**).

O aumento de linfócitos Treg visto na gravidez deveria reduzir as chances de uma doença autoimune bolhosa. No entanto, sabe-se que a gravidez pode cursar com piora dos pênfigos e penfigóides. Uma hipótese para este paradoxo seria que, apesar dos linfócitos Treg estarem em número aumentado na gravidez, seu papel teria peso inferior ao do aumento de linfócitos Th2 resultante do desbalanço Th1/Th2. (8, 12)

Há na literatura médica escassez de dados que respaldem as importantes mudanças na população de linfócitos Treg em mulheres grávidas. Entretanto, sabe-se que estas células desempenham um importante papel na promoção da sobrevivência fetal, e sugere-se que seu aumento esteja relacionado ao aumento de linfócitos efetores Th2. Estudos *in vivo* e *in vitro* têm demonstrado que a progesterona possui capacidade de suprimir a diferenciação Th1/Th17 e, em contraste, potencializar a diferenciação Th2/Treg. Além disso, citocinas maternas levam à maior diferenciação de linfócitos T *naive* em linfócitos Th2. (13) O resultado final é um desbalanço

imunológico, com aumento da população Th2, em detrimento da população Th1 e Th17 com maior direcionamento para Th2, essencial para a manutenção do estado gravídico normal. Um ambiente inicial na gestação de predomínio de Th1 é necessário para o sucesso da implantação uterina. Já nas fases seguintes da gestação, um predomínio da resposta linfocitária Th2 faz-se necessário para um ambiente de tolerância transitória aos antígenos fetais. (12, 13)

Considerando estas alterações na resposta imune que ocorrem durante a gravidez normal, gestantes com doenças autoimunes podem esperar mudanças no estado de suas doenças durante a gravidez. Em função da redução na resposta Th1 e possivelmente Th17, doenças cutâneas sabidamente relacionadas a um predomínio da resposta Th1 como, por exemplo, psoríase, artrite reumatóide e esclerose múltipla cursam com melhora durante a gravidez. (14) Enfermidades que apresentam um padrão de resposta Th2 como, por exemplo, pênfigo, lúpus eritematoso e asma podem não se beneficiar desta mudança no padrão imunológico, em função do predomínio da resposta Th2 na atividade da doença. (14)



**Figura 1: Supressão da citotoxicidade e o estado de imunomodulação na interface materno-fetal**



## 2.2 DOENÇAS BOLHOSAS AUTOIMUNES E GESTAÇÃO

A gravidez é caracterizada sob o ponto de vista imunológico por um predomínio da resposta Th2, perfil coincidente com as dermatoses autoimunes bolhosas. Assim, a coexistência de uma dermatose bolhosa autoimune em gestantes precipitaria ou aumentaria a ocorrência de pênfigos e penfigóides (**Quadro 1**).

**Quadro 1 – Curso das doenças bolhosas autoimunes e eventos adversos durante a gestação**

<b>Doença</b>	<b>Curso da doença na gestação</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Doença bolhosa neonatal</b>
<b>Pênfigo vulgar (24, 25, 26)</b>	Pode melhorar no 3º trimestre mas recorrer no pós-parto	Até 10% em uma série de casos associados ao mau controle da doença. Risco de nascimento prematuro em doença grave	Transitória e facilmente tratável
<b>Pênfigo foliáceo (32)</b>	Curso variável	Mínimos	Extremamente rara
<b>Penfigóide bolhoso (36)</b>	Raro na gestação	Não relatados	Não relatada
<b>Dermatose por IgA linear (46)</b>	Pode melhorar no 2º trimestre mas recorrer no pós-parto	Mínimos	Não relatada
<b>Epidermólise bolhosa adquirida (54, 55, 56)</b>	Rara na gestação	Um caso de exacerbação na gestação	Um caso descrito
<b>Penfigóide gestacional (41)</b>	Tende a ocorrer do 2º para o 3º trimestre	Risco aumentado de parto pré-termo, recém-nascido pequeno para idade gestacional ou com baixo peso	Extremamente rara

Todas as doenças autoimunes bolhosas podem ser observadas na gestação, mas sua ocorrência é relativamente rara (2, 3) e há poucos relatos na literatura com respeito ao perfil imune das dermatoses bolhosas autoimunes durante a gestação. É sabido que a tendência para autoimunidade, mesmo na ausência de doença autoimune clinicamente manifesta, pode afetar a gravidez, desde a fase de fertilização até o pós-parto, contribuindo para complicações maternas e/ou fetais. (17) Por esta razão, mulheres grávidas com doença autoimune preexistente, incluindo dermatose bolhosa autoimune, são classificadas como de alto risco. (17) Avanços na monitorização e no tratamento indicam que os riscos podem ser abordados de forma mais efetiva, principalmente se a gravidez for planejada para períodos de remissão ou inatividade da doença. (2)

### 2.2.1 Pênfigo vulgar (PV)

É dermatose bolhosa autoimune intraepidérmica na qual os auto-anticorpos da classe IgG, com predomínio de IgG4, são direcionados inicialmente contra a desmogleína 3, um antígeno de 130 KDa pertencente à família das caderinas. Nas formas cutâneo-mucosas, há produção de auto-Ac também contra a desmogleína 1. Este fato pode ser explicado pelo fenômeno do *epitope spreading* intermolecular, isto é, devido à acantólise e ao processo inflamatório, ocorre maior exposição antigênica ao sistema imune, que passa também a produzir auto-anticorpos contra a desmogleína 1. (18)

Há surgimento de vesículas e bolhas flácidas, de conteúdo seroso ou hemorrágico, localizadas ou disseminadas. O exame histopatológico (HE) de biópsia de pele peri-lesional, mostra acantólise e clivagem intra-epitelial suprabasal, pois o principal antígeno do pênfigo vulgar, a desmogleína 3, concentra-se nas porções inferiores da epiderme. A bolha é acantolítica e suprabasal, sendo característico o acometimento do epitélio do folículo piloso. A imunofluorescência direta mostra depósitos intercelulares de IgG e de C3 intraepiteliais em 100% dos casos com doença ativa. A imunofluorescência indireta, por sua vez, identifica auto-anticorpos IgG séricos, sendo frequentemente possível sua correlação clínico laboratorial. (19)

No PV, há predominância do sexo feminino, evidenciada por razão mulher: homem de 1.4 e 2.3, segundo estudos epidemiológicos realizados na China e Grécia. (2, 20) Um desfecho pior do PV também tem sido observado em mulheres; análise

recente mostrou que os alelos HLA DRB1\*04:02 e DQB1 \*03:02 estavam associados com PV grave, e DQB1\*03:02 foi encontrado com maior frequência em pacientes do sexo feminino. (21)

Na gravidez, o PV é raro, apesar da gravidez poder desencadeá-lo ou agravá-lo. Em um estudo envolvendo 47 mulheres, 26 (55%) tiveram o diagnóstico de PV durante a gestação e 21 (45%), antes da gestação. (22) Já em artigo de revisão envolvendo 57 mulheres com 59 gestações (**Quadro 2 – Anexo I**), sendo 51 (89,4%) delas com o diagnóstico de PV, em 31 (54,3%) o diagnóstico de pênfigo foi feito antes da gestação, e em 26 (45,6%) durante a gestação. (23)

O comportamento do pênfigo foi relatado em 50 gestações. Em 33/50 (66%) gestações a doença piorou, em 14/50 (28%) a doença manteve-se estável, e em 3/50 (6%) a doença melhorou. Em doze das 50 gestações (24%), houve relato de reativação pós-parto (23, 24), e desfechos adversos da gestação como pênfigo neonatal, morte perinatal ou aborto foram relatados em 33% dessas gestações. PV tende a melhorar na gestação, mas somente após o terceiro trimestre, devido ao aumento na produção de corticosteróides pelo córion (23, 24).

A média de idade no início da doença foi de 28,4 anos e a média das semanas de semana gestacional de início/piora da doença foi igual a 16. (23)

Quanto ao tratamento de pênfigos durante a gestação, foram identificadas 51 pacientes cujos tratamentos foram descritos. Corticosteróides sistêmicos foram utilizados em todas as pacientes (51/51-100%); azatioprina em 5/51 (9,8%); micofenolato mofetil em 3/51 (5,8%); dapsona em 1/51 (1,9%), imunoglobulina intravenosa em 4/51 (7,8%) e rituximabe em 4/51 (7,8%). A monoterapia foi a escolha em 41/51 (80,3%) e a terapia combinada em 10 /51 (19,6%). (23)

A ocorrência de PV neonatal é transitória, tendo sua resolução dentro de três semanas; em geral deve-se à transmissão transplacentária de anticorpos IgG da mãe para o feto, sendo facilmente tratável. (25) Além do PV neonatal, outras consequências para o recém-nascido incluem: restrição ao crescimento intrauterino, recém-nascido pré-termo e morte fetal; no entanto, é difícil distinguir as consequências decorrentes do tratamento daquelas próprias da doença. (15, 26)

Ainda, as diferenças na expressão da desmogleína na pele neonatal com maior expressão de desmogleína 3 que desmogleína 1, são responsáveis pela diversidade de manifestações clínicas entre mãe e filho. (25) As consequências para o feto parecem estar mais relacionadas ao mau controle da doença materna, maior nível sérico e no cordão umbilical de anticorpos maternos, do que especificamente com os medicamentos utilizados para tratar PV materno. (26) Portanto, tratamentos que levem à diminuição nos níveis de anticorpos séricos maternos, a fim de limitar a passagem transplacentária de IgG patogênica, justificam a terapia imunossupressora, a despeito desta abordagem durante a gestação ainda não ter sido bem estabelecida. (26) Deve-se lembrar que, antes da introdução do uso de corticosteroides sistêmicos para PV, a doença apresentava elevadas taxas de mortalidade. Gellis *et al.* relataram que 36% dos 170 pacientes de pênfigos estudados entre 1911 e 1941, faleceram. (27)

### 2.2.2 Pênfigo Foliáceo (PF)

O pênfigo foliáceo pode ser classificado em duas formas clínicas: clássico (Doença de Cazenave) e o endêmico (Fogo Selvagem). A Doença de Cazenave é de ocorrência universal e acomete indivíduos adultos na quarta e quinta década de vida; o Fogo Selvagem (FS), por sua vez, é enfermidade autoimune, de ocorrência no Brasil e em outros países da América do Sul e norte da África, cuja etiopatogenia sofre influência de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. (28)

No PF, os auto-anticorpos da classe IgG, sobretudo da subclasse IgG4, são direcionados contra a desmogleína 1 (Dsg1), que, por se concentrar nas camadas mais superiores da epiderme, resulta em acantólise, clivagem alta com bolhas e erosões mais superficiais do que no PV. (29)

O quadro clínico do PF caracteriza-se por vesículas e bolhas muito flácidas, que se rompem facilmente, produzindo exulcerações superficiais. O exame histopatológico (HE) de biópsia de pele peri-lesional mostra clivagem intramalpighiana alta com células acantolíticas. A imunofluorescência direta demonstra, na epiderme, depósitos intercelulares de IgG e C3. A imunofluorescência indireta, por sua vez, identifica auto-anticorpos IgG séricos, sendo que os títulos de IgG se correlacionam com a extensão da doença. A subclasse dominante e patogênica é IgG4, mas IgG1 pode estar presente em quadros iniciais ou em pacientes com doença em remissão. (30, 31)

O pêfingo foliáceo apresenta um curso variável na gravidez. (32) Em geral, não acomete o feto e nos raros relatos de casos em que ocorre, foi relacionado a níveis elevados de anticorpos maternos. Na pele do neonato, a desmogleína 3 é expressa em toda a epiderme, incluindo a camada subcórnea, podendo ser protetora contra anticorpos anti-desmogleína 1 causadores da doença. (33) Um estudo no Brasil com 19 gestantes de FS não observou nenhuma doença clínica neonatal; a imunofluorescência direta foi negativa em 12 dos 17 espécimes de pele neonatal, os auto-anticorpos IgG circulantes estavam presentes em títulos baixos (menos de 1:40) e a IgG4 era a subclasse predominante de IgG, em 9 das 19 amostras de sangue do cordão umbilical. Os autores sugerem que a placenta possa servir como imunoabsorvente biológico de auto-anticorpos patogênicos. (34)

### 2.2.3 Penfigóide bolhoso (PB)

Ocorre geralmente em pacientes idosos, sendo raros os casos descritos fora desta faixa etária. Os auto-anticorpos têm como alvos as proteínas BP180 e BP 230 sendo que o principal é o domínio extracelular da BP180, localizado próximo à membrana plasmática do queratinócito basal denominado NC16A. (35)

As bolhas são tensas, de conteúdo sero-hemorrágico e localizadas, principalmente, no abdome e grandes flexuras. Ao HE, observa-se bolha subepidérmica (HE), com infiltrado rico em eosinófilos e ocasional presença de neutrófilos. A imunofluorescência direta revela depósito de IgG e C3 linear na zona da membrana basal. Já a imunofluorescência indireta identifica auto-anticorpos séricos IgG em 70% dos pacientes. (19)

O PB é raro na gravidez, por acometer preferencialmente pacientes fora da idade gestacional. Os raros relatos existentes mostram a possibilidade de ambos: reativação e melhora durante a gravidez. (36)

### 2.2.4 Penfigóide Gestacional (PG)

É condição rara com incidência variando de 1:50.000 a 1:60.000 gestações (37) (38), e é a segunda dermatose bolhosa autoimune mais comum após PB respondendo por 9,75% dos 41 casos de DBAI em um estudo. (3, 39)

O PG resulta de um desbalanço entre antígenos HLA maternos e fetais, com consequente produção de auto-anticorpos antiplacentários que reagem de maneira cruzada com as mesmas proteínas da pele. O principal antígeno é o BP180 (colágeno XVII), presente tanto na pele como na placenta, e exposto ao sistema imune materno através da expressão anormal de moléculas da classe II do complexo maior de histocompatibilidade na placenta. Em alguns casos, verificam-se auto-Ac anti BP230. Há associação com HLA-DR3 e DR4. (40)

Ocorre principalmente no segundo ou terceiro trimestre da gestação podendo persistir no pós-parto (raramente surge no pós-parto imediato). Início precoce com presença de bolhas parece estar relacionado a pior prognóstico, indicando a necessidade de uma abordagem mais agressiva. Pode ocorrer em associação com coriocarcinoma e mola hidatiforme. (41)

O quadro clínico caracteriza-se por lesões pruriginosas, urticariformes e confinadas ao abdome. Após alguns dias, há disseminação do quadro, que costuma poupar a face e mucosas e surgem as lesões vesicobolhosas. Bolhas tensas e hemorrágicas, vesículas herpetiformes e placas urticadas podem ocorrer.

Partos prematuros e recém-nascidos de baixo peso podem ocorrer devido à insuficiência placentária. É comum a doença recorrer em gestações subsequentes. (2)

Os auto-anticorpos pertencem à classe IgG, atravessam e se depositam na membrana basal placentária, e os recém-nascidos podem apresentar lesões bolhosas em 10% dos casos. Os títulos de auto-Ac parecem não se relacionar com o prognóstico. (42) O exame histopatológico (HE) de biópsia de pele perilesional mostra clivagem subepidérmica com infiltrado inflamatório predominantemente eosinofílico. Pode ocorrer necrose de células basais e epidermotropismo de eosinófilos. A imunofluorescência direta mostra depósito de C3 na zona da membrana basal em todos os casos. IgG e IgM podem também ser identificados na ZMB. A imunofluorescência indireta identifica auto-Ac séricos, principalmente IgG1 e 3, sendo geralmente positiva quando se utiliza anti-IgG1 marcada com fluorocromo. (43)

### 2.2.5 Dermatose por IgA linear (DBAL)

Dermatose bolhosa subepidérmica rara que se manifesta com presença de vesico-bolhas em arranjo arciforme com predileção pelas dobras. Em adultos, o quadro clínico pode ser semelhante ao da dermatite herpetiforme ou do penfigóide bolhoso, sendo frequente o acometimento de mucosas. Os auto-anticorpos IgA reconhecem como antígenos-alvo, os ectodomínios subepidérmicos do colágeno XVII (COL17, BP180) de 120 kDa e 97 kDa. (44)

O exame histopatológico revela bolha subepidérmica com infiltrado inflamatório rico em polimorfonucleares, sobretudo neutrófilos. A IFD é característica e revela depósito linear de IgA na zona da membrana basal. A IFI demonstra anticorpos circulantes da classe IgA anti-membrana basal em cerca de 60% dos pacientes. (45)

Há escassos dados epidemiológicos sobre sua ocorrência por gênero bem como sua incidência na gestação. (46) Os pacientes são categorizados em dois grupos: um com início pré-puberal e o outro de início posterior (DBAL adulto). Algumas pacientes com DBAL são mulheres jovens que engravidaram. Pouco se sabe sobre o efeito da DBAL e seu tratamento na gestação, ou sobre o efeito da gestação na DBAL. Sabe-se que seu antígeno é expresso na membrana basal amniótica e a deposição do IgA ocorre na zona da membrana basal amniótica do feto das pacientes afetadas. (47)

De acordo com uma série de casos de DBAL na gestação, a doença geralmente melhora ao final do primeiro trimestre, mas pode recair no período pós-parto. Por essa razão, pode ser possível a suspensão da dapsona durante a gestação. Há evidências de que os anticorpos IgA tornam-se glicosilados durante a gestação, o que poderia explicar essa remissão, sendo que linfócitos Treg também exerceriam algum papel. No entanto, as pacientes devem ser aconselhadas sobre a possibilidade de uma recaída pós-parto. A doença também pode reativar anos depois, mesmo após um período prolongado de remissão. (48)

Em revisão recente da literatura, foram encontrados três artigos sobre DBAL e gestação. Em um deles, 12 pacientes tiveram um total de 19 gestações. A doença permaneceu em atividade em 13 de 19 gestações, sofreu remissão em quatro de 19 gestações, e ocorreu recorrência no pós-parto em duas de 19 gestações. A idade de

início da DBAL variou de 1,5 a 33 anos; três pacientes tinham doença bolhosa crônica na infância, e nove tinham DBAL forma do adulto. No geral, a DBAL tende a melhorar durante a gestação, especialmente por volta da 10ª semana de gestação. Doze das 19 pacientes receberam tratamento sistêmico (7/12 receberam dapsona), 4/19 estavam em remissão e 1/19 apresentou doença mínima, sem terapia. (48)

Dois artigos de relatos de caso descreveram DBAL e gestação: um refere-se a uma mulher de 24 anos diagnosticada com DBAL e mola hidatiforme, excisada em sua terceira gestação (49) e o outro refere-se a uma mulher de 29 anos, grávida de 38 semanas, com auto-anticorpos direcionados contra o domínio não-colagênico 16A (NC16A) do COL17. (46)

#### 2.2.6 Epidermólise bolhosa adquirida (EBA)

É dermatose bolhosa decorrente da formação de auto-anticorpos contra o colágeno VII. O início do quadro se dá geralmente na idade adulta, com surgimento de lesões em áreas de trauma que evoluem para a formação de cicatrizes atróficas e milia. Pode acometer mucosas. (50)

O exame histopatológico revela bolha subepidérmica geralmente sem processo inflamatório associado. Na IFD, vê-se depósitos lineares de IgG e C3 na zona da membrana basal e ocasionalmente também, depósitos de IgM e IgA. (51) Dois trabalhos estudaram EBA e seus dados associados, com um total de 83 casos revelando que sua relação mulher-homem é de 1,56. (52, 53)

Devido à escassez de casos descritos, não se sabe muito sobre a evolução desta dermatose durante a gestação.

Foram encontrados três artigos sobre EBA e gestação. Em um deles, uma mulher de 32 anos teve o diagnóstico de EBA e, no momento do parto, tanto a mãe quanto o recém-nascido apresentavam erosões superficiais e profundas na face, tórax, abdômen e extremidades. (54) O segundo artigo descreve uma paciente que desenvolveu EBA no 2º dia do pós-parto com resolução de bolhas na menopausa. (55) O terceiro artigo relata uma mulher de 26 anos que apresentou reativação da EBA durante o primeiro mês de gestação. Devido à uma resposta insuficiente aos corticosteróides sistêmicos, sofreu aborto no 2º mês de gestação e, em seguida, teve



redução significativa do número de bolhas. (56) Com relação ao neonato, as lesões bolhosas tendem a ser autolimitadas e responsivas ao tratamento de suporte. (54)

#### 2.2.7 Dermatite herpetiforme (DH)

É erupção pápulo-vesiculosa crônica bastante pruriginosa que acomete simetricamente superfícies extensoras. Distingue-se das demais dermatoses bolhosas auto-imunes subepidérmicas por critérios histológicos, imunológicos e gastrintestinais. A maioria dos pacientes apresenta enteropatia glúten sensível. O exame histopatológico revela bolha subepidérmica com microabscessos nas papilas dérmicas adjacentes, contendo neutrófilos e eosinófilos. Na IFD, há depósito de IgA linear granular nas papilas dérmicas. Os anticorpos são usualmente IgA1 direcionados a diversos antígenos, sendo o principal a transglutaminase tecidual. Há também auto-Ac anti-gliadina, reticulina e endomísio. (57)

Em contraste com os pênfigos e o penfigóide, as evidências de predominância de gênero na DH são conflitantes, sem conclusão sobre a prevalência em mulheres ou homens. (58)

Quanto à sua ocorrência durante a gestação, há escassez de dados com apenas um artigo encontrado na literatura em que uma gestante de 33 anos com quadro de DH grave recebeu dapsona oral (25-50mg por dia) para controle da doença, tendo evoluído no pós-parto com reativação da doença. O recém-nascido foi a termo e hígido. (59) **(Figura 2)**

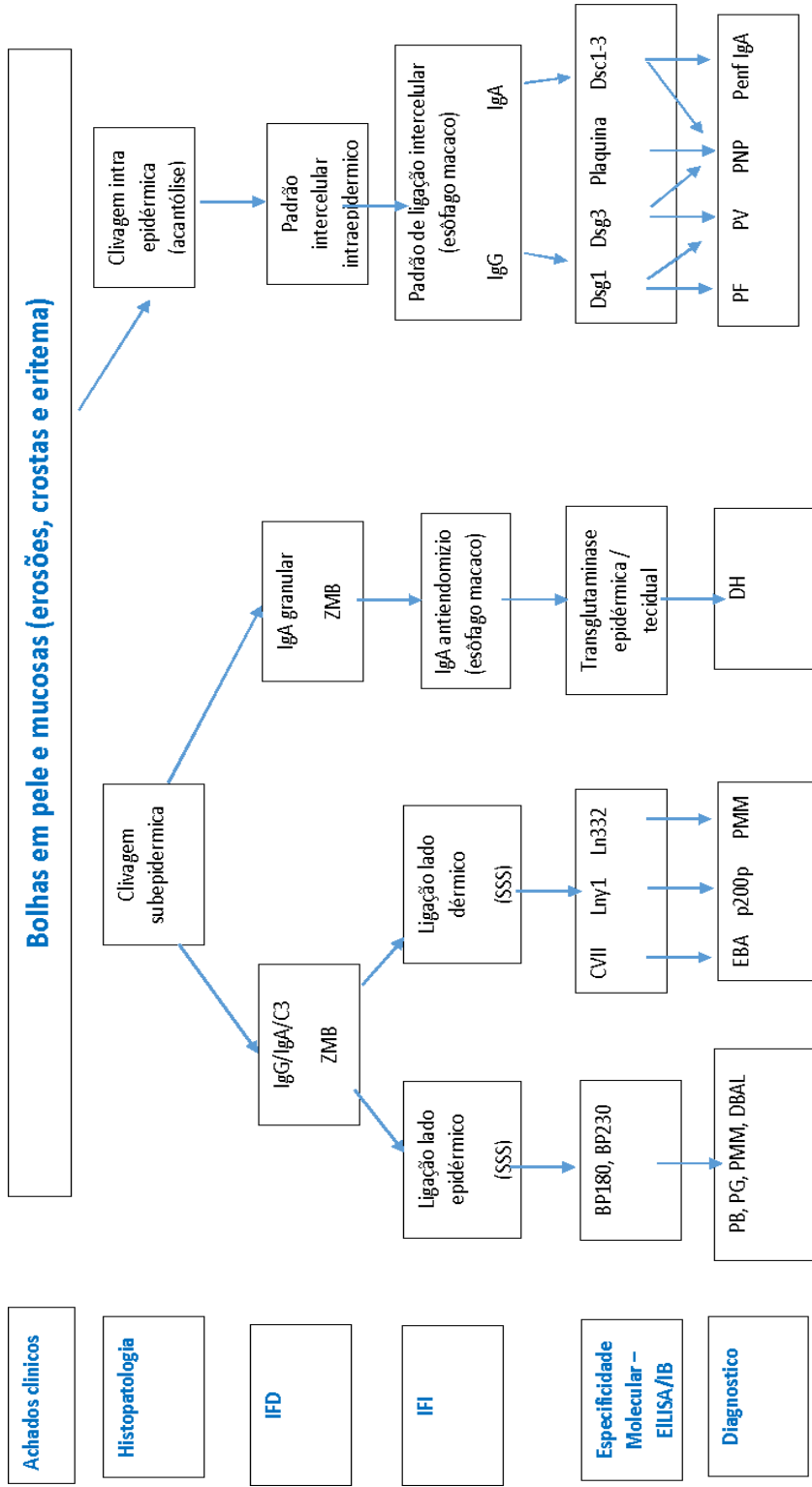


Figura 2. Algoritmo diagnóstico das DBAI.

\* Adaptado de (60).

\*\* Abreviações: IB: *immunoblotting*; IFD: imunofluorescência direta; IFI: imunofluorescência indireta; SSS: *salt split skin*; BP180: antígeno do PB; PMM: penfigóide das membranas mucosas; DBAL: dermatose por IgA linear; BP230: antígeno do PB; CVII: EBA; epidermólise bolhosa adquirida; PNP: pênfigo paraneoplásico; Penf IgA: pênfigo por IgA; C3: complemento 3; ZMB: zona da membrana basal; PF: pênfigo foliáceo; PV: pênfigo vulgar; PB: penfigóide bolhoso; PG: penfigóide gestacional; DH: dermatite herpetiforme; p200p: penfigóide anti-p200; Dsg: desmogleína; Dsc: desmocollina; Ln: laminina; IgA: imunoglobulina A; IgG: imunoglobulina G;

### **3.OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Caracterizar a resposta autoimune humoral e do perfil imunopatológico de pacientes com dermatoses bolhosas autoimunes no período gestacional e extragestacional.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar o quadro clínico das pacientes no período gestacional e extragestacional;
- Identificar principais ocorrências/complicações do recém-nascido

### **4. MÉTODOS**

#### **4.1 CASUÍSTICA**

##### **4.1.1 Critérios de inclusão**

O presente estudo foi observacional, retrospectivo/prospectivo e longitudinal. As pacientes acompanhadas no ambulatório de DBAI do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP que apresentaram DBAI prévia ou coincidente com o período gestacional foram selecionadas e tiveram seus prontuários e resultados de exames histopatológicos, IFD, IFI, SSS revisados.

Destas pacientes, foram incluídas aquelas que preenchem os critérios referidos acima e que possuíam soro coletado durante o período gestacional e extragestacional, armazenado em laboratório.

Por se tratar de análise em material humano previamente armazenado, foi mantido sigilo das pacientes, de acordo com a declaração de confidencialidade aprovada pela Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP (parecer número 1.633.103).

##### **4.1.2 Critérios de exclusão**

Como as pacientes selecionadas foram decorrentes de análise retrospectiva de prontuários, já avaliadas quanto à forma clínica de sua DBAI e com exames

complementares realizados, incluindo histopatológico de lesão cutânea, pacientes novas com quadros de DBAI não foram incluídas neste estudo.

Excluíram-se as pacientes que não possuíam material biológico armazenado nos laboratórios do HCFMUSP.

Todas pacientes foram informadas sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPEsq) do HCFMUSP.

## 4.2 AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA E LABORATORIAL

### 4.2.1 Coleta dos dados clínicos e demográficos das pacientes

Foram realizados 292 atendimentos de pacientes do sexo feminino no ambulatório de DBAI do HCFMUSP, no período de 2016-2020. Os dados clínicos e demográficos foram obtidos através da análise de contato telefônico e busca ativa no período de 2016-2019. Vinte pacientes engravidaram, mas apenas 11 foram incluídas no estudo. Nove pacientes foram excluídas por não possuírem soro coletado durante o período gestacional.

### 4.2.2 Exames laboratoriais

Para todos os casos com suspeita clínica de DBAI, o diagnóstico foi confirmado através da realização de exame citológico, biópsia cutânea com exame histopatológico, imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI) e ELISA. Portanto, uma paciente com diagnóstico confirmado de DBAI prévio à gestação, não necessitou ser submetida novamente à propedêutica investigatória, salvo se as lesões atuais não se apresentassem com características típicas da DBAI previamente diagnosticada. No entanto, nos casos com quadro sugestivo de DBAI com surgimento pela primeira vez durante a gestação, fez-se necessária a confirmação diagnóstica.

Com relação à biópsia cutânea, aplicação tópica de clorexidina para antissepsia pode ser usada com segurança em gestantes. Não há relatos de efeitos teratogênicos relacionados aos anestésicos tópicos. No entanto, a biópsia da pele deve ser realizada com cautela em gestantes devido ao risco de metemoglobinemia

fetal associada à prilocaína e à diminuição do fluxo uterino secundário ao uso de anestésicos locais. (61) Por estes motivos, métodos alternativos podem ser úteis e incluem investigação sorológica por meio da imunofluorescência indireta, ELISA e microscopia de imunofluorescência com biochip. (60, 62)

#### 4.2.2.1 Avaliação histopatológica

A avaliação histopatológica das amostras de pele foi realizada através da coloração da hematoxilina-eosina (HE), utilizando-se fragmentos previamente fixados em formol e embebidos em parafina.

#### 4.2.2.2 Imunofluorescência Direta

Desde sua introdução na Dermatologia por Beutner e Jordan em 1960, a IFD constitui exame crucial para o diagnóstico das DBAI. Em ambos PF e PV, a subclasse de IgG pode ser utilizada, com predomínio do isotipo IgG4 nas lesões em atividade e do isotipo IgG1 nas lesões em remissão. (19, 60, 63, 64)

#### 4.2.2.3 Imunofluorescência Indireta

A IFI constitui exame laboratorial importante no manejo das DBAI ao proporcionar a detecção de auto-anticorpos circulantes e com isso, a possibilidade de correlação clínico-laboratorial. Utilizando-se epitélio sadio como substrato e soro diluído de pacientes, o material é colocado para incubação em câmara úmida. A reação é revelada pela ligação de anticorpos humanos anti (IgG, IGA, IgM e C3) e conjugados com FITC. A leitura da reação é feita em microscopia de epiluminescência. (19, 60, 63, 64)

#### 4.2.2.4 Salt split skin (SSS)

A técnica do SSS foi desenvolvida em 1984 e tem como vantagem aumentar a sensibilidade da detecção de anticorpos anti-ZMB.

Consiste na incubação de pele humana normal em solução de cloreto de sódio 1.0M por 72 horas à temperatura de 4°C com uma troca diária neste período. Desta forma, a ruptura provocada na pele se dá ao nível da lâmina lúcida da ZMB, separando os auto-antígenos do PB e EBA. O lado epidérmico contém os antígenos associados com o hemidesmossoma (plectina e o antígeno do PB, BP230) e o lado dérmico

contém a laminina 5 (abaixo da lâmina lúcida) e colágeno tipo IV (lâmina densa) e VII (fibrilas de ancoragem). Pacientes com PB tem seus soros mostrando ligação de anticorpos IgG aos antígenos do topo da bolha, no lado epidérmico. Já pacientes com EBA apresentam reatividade do soro ao assoalho da bolha, no lado dérmico. (19)

Os exames acima descritos foram realizados no Laboratório de Imunopatologia cutânea do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas- FMUSP.

#### 4.2.2.5 ELISA

Entre os diferentes métodos para detectar auto-anticorpos IgG circulantes no soro de pacientes com pênfigos, o ELISA usando Dsg1 e Dsg3 humanos recombinantes mostra maior sensibilidade e especificidade que a IFI. O ELISA constitui método quantitativo para medir níveis de auto-anticorpos anti-Dsg e, portanto, tem sua indicação para diagnóstico precoce e monitoramento da evolução das DBAI. A gravidade das lesões cutâneas e mucosas de pênfigos relaciona-se aos níveis de anti- Dsg1 e anti-Dsg3, respectivamente. (60, 64, 65)

Técnica de ELISA com desmogleínas 1 e 3, anti-BP180, anti-BP230 e colágeno VII recombinantes (anti-skin profile ELISA test). (MBL, Japan, (product # RG-7115R).

1-Soros (15ml/paciente) obtidos de doentes de PF, PV, DH, DBAL, PG são diluídos (1:100) para um volume final de 300 microlitros (solução diluente: Tris-HCl, BSA, CaCl<sub>2</sub>);

2-Soros são homogeneizados 3-4 vezes antes de serem incubados na placa de ELISA;

3-Incubação por 1 hora;

4-Lavagem automatizada por 4 vezes, com o tampão de lavagem do kit ELISA;

5-Incubação com o conjugado (anticorpo monoclonal murino conjugado a horseradish peroxidase-HRP) por 1 hora;

6- Lavagem automatizada por 4 vezes, com o tampão de lavagem do kit ELISA;

7-Substrato (tetrametilbenzidina/peróxido de hidrogênio: TMB/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>);

8-Solução bloqueadora (0,1 M ácido sulfúrico);

9-Leitura no espectrofotômetro (comprimento de onda: 450nm);

10-Cálculo dos resultados:

Index =  $(A450 \text{ amostra para o Ag } < C, D, E, F, G > - A450 \text{ calibrador 1 } < A >) \times 100$   
 $(A450 \text{ calibrador 2 } < B > - A450 \text{ calibrador 1 } < A >)$

11- Interpretação do teste e valores esperados

Index	Interpretação
≥15 positivo	Positivo
<15	Negativo

\*MBL – Medical & Biological Laboratories CO. LTD, Japan

12- Local de realização dos exames:

Os exames de ELISA foram realizados no LIM-56 – Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências.

Para esta pesquisa, os exames registrados em prontuário médico incluíram histopatológico de lesão cutânea, imunofluorescência direta perilesional das lesões, imunofluorescência indireta e salt-split skin indireto. Foram realizadas análises dos soros coletados para realização de sorologia por ELISA com antígenos recombinantes (anti-Dsg1, anti-Dsg3, anti-BP180, anti-colágeno VII), com material biológico armazenado no Laboratório de Investigação Médica (LIM-56).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM DBAI

Foram incluídos 12 pacientes, sendo 11 mulheres (que possuíam soro armazenado para realização dos testes ELISA) e 1 neonato, filho de uma das pacientes de PF, que teve seu sangue de cordão umbilical coletado e armazenado.

**(Quadro 3) (Figura 3)**

**Quadro 3. Dados clínicos e demográficos das pacientes de DBAI incluídas neste estudo**

Pacientes	Diagnóstico	Idade (anos) início DBAI	Número de gestações	Relação DBAI com gestação	Tempo doença x gestação estudada	Evolução casos estudados	Período gestacional
1	DH	35	G1P1A0	DBAI prévia à gestação	2 anos	Estável sem lesões	out2016-jul2017
2	PF	12	G1P1A0	DBAI prévia à gestação	12 anos	Piora	ago2018-mai2019
3	PF	30	G3P3A0	DBAI prévia entre 2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup> gestação	7 anos	Estável sem lesões	jun2017-mar2018
4	PV	19	G3P2A1	DBAI prévia entre 2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup> gestação	6 anos	Piora	ago2007-mai2008
5	PV	29	G5P4A1	DBAI prévia entre 4 <sup>a</sup> e 5 <sup>a</sup> gestação	7 anos	Piora	ago2012-mai2013
6	DH	33	G3P3A0	DBAI prévia à gestação	12 meses	Piora	nov2016-ago2017
7	PF	32	G1P1A0	DBAI prévia à gestação	2 anos	Melhora	jul2015-abr2016
8	PG	21	G1P1A0	DBAI coincidente com gestação	coincidente	Início/piora	fev2016-set2016
9	PV	17	G4P2A2	DBAI coincidente com 1 <sup>a</sup> gestação	coincidente	Piora	jul2006-mar2007
10	PF	11	G2P1A1	DBAI prévia à 1 <sup>a</sup> gestação	9 anos	Estável sem lesões	jun2018-mar2019
11	RN Pac 3	meses	NA	NA	NA	NA	NA
12	DBAL	25	G1P1A0	DBAI prévia à gestação	15 anos	Estável	out 2018-jun 2019

\*DH: Dermatite herpetiforme; DBAL: Dermatose por IgA linear; PF: Pênfigo foliáceo; PV: Pênfigo vulgar; PG: Penfigóide gestacional; RN Pac 3: recém-nascido da paciente 3; NA: não se aplica; G: número de gestações; P: número de partos; A: número de abortos.





**Figura 3.** Fotos clínicas das gestantes com DBAI. A) Pênfigo vulgar: bolhas flácidas em região inframamária; B) Pênfigo foliáceo: exulcerações superficiais em face; C, D) Penfigóide gestacional: lesões urticariformes em abdome; bolha tensa em quirodático; E, F) Dermatose bolhosa por IgA linear: vesicobolhas em arranjo arciforme; G, H) Dermatite herpetiforme: erupção papulovesiculosa em face; pápulas simétricas em superfícies extensoras

### 5.1.1 Dados demográficos e clínicos de pacientes com DBAI do estudo

Os dados estão apresentados a seguir:

- Diagnóstico: 4 pacientes tinham o diagnóstico de PF (36%), 3 de PV (27%), 2 de DH (18%), 1 de DBAL (9%) e 1 de PG (9%);
- Idade de início da DBAI: 11-35 anos sendo a média de 24 anos;
- Número de gestações: entre 1 e 5 gestações, com média de 2,3 gestações;
- Relação DBAI e gestação: 9 em 11 (82%) apresentavam o diagnóstico de DBAI prévio à gestação; 2 em 11 (18%) tiveram início da DBAI coincidindo com a gestação;
- Tempo de DBAI e gestação estudada: O período entre início da doença e da gestação estudada variou de 12 meses a 15 anos;
- Evolução da DBAI durante a gestação:
  - 1.1. Piora clínica: observada em 6 pacientes (54,5%);
    - Grupo das DBAI intraepidérmicas: piora em 4 de 6 pacientes (66%), com PV respondendo por 100% casos (3 em 3) e PF, 25% casos (1 em 4);
    - Grupo das DBAI subepidérmicas: piora em 2 de 6 pacientes (33%) com diagnósticos de PG e DH;
  - 1.2. Estabilidade clínica: observada em 4 pacientes (36%); Destas, duas tinham DBAI intraepidérmica (PF) e duas DBAI subepidérmica (DH e DBAL);
  - 1.3 Melhora: observada em 1 paciente de PF;

## 5.1.2 Dados imunohistopatológicos das pacientes de DBAI no período gestacional e extragestacional

### 5.1.2.1 Exame histopatológico

Todas as pacientes tiveram preenchidos os critérios histopatológicos para suas respectivas DBAI (**Quadro 4**) e (**Figura 4**) e os resultados registrados e coletados em prontuário médico.

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DIAG	DH	PF	PF	PV	PV	DH	PF	PG	PV	PF	RNPac3	DBAL
<b>HP</b>	Dermatite perivascular e superficial com eosinófilos associada a hiperqueratose (2016)	Clivagem intraepidérmica subcôrnea com presença de ceratinócitos acantofíticos (2018)	Dermatite perivascular superficial leve, não se observa acantólise (2014)	Fragmento de bolha acantofítica suprabasal (2003)	Dermatose acantofítica com clivagem suprabasal (2012)	Dermatite espongiosa e perivascular superficial com alguns eosinófilos (2017)	Clivagem intraepidérmica subcôrnea com presença de ceratinócitos acantofíticos (2013)	Epiderme com vesícula subcôrnea e clivagem subepidérmica com formação de bolha de conteúdo predominantemente eosinofílico (2016)	Dermatose acantofítica com clivagem suprabasal (2008)	Clivagem intraepidérmica subcôrnea com presença de ceratinócitos acantofíticos (2007)	NR	Bolha subepidérmica, acúmulo de neutrófilos na crista papilar (2019)
<b>IFD</b>	ANT-IgA fluorescência granulointensa no topo das papilas dérmicas (2016)	ANT-IgG fluorescência intercelular intensa intraepidérmica; ANTI-IgM fluorescência granul mod descont na ZMB; C3 fluoresc discreta intercelular intraepidérmica (2018)	ANT-IgG fluorescência intercelular, granulifocal, intraepidérmica; ANTI-IgM homog, discreta, contínua na ZMB (2014)	ND	ANT-IgG e C3: fluorescência intercelular, intrapidérmica; granulosa (2012)	ANT-IgA fluorescência granulosa moderada no topo das papilas dérmicas e C3 fluorescência linear focal discreta na ZMB (2017)	ANT-IgG fluorescência intercelular, granulosa, discreta, intraepidérmica (2013)	ANT-IgG e C3: fluorescência homogênea, moderada contínua na ZMB (2016)	ANT-IgG fluorescência intercelular, focal, discreta, intraepidérmica; (2019)	ANT-IgG fluorescência intercelular intensa intraepidérmica; ANTI-IgM fluorescência granul mod descont na ZMB; C3 fluorescência discreta intercelular intraepidérmica	NR	ANTI-IgA: fluorescência intensa, contínua na ZMB e ao redor anexos cutâneos (2019)

Quadro 4. Exame histopatológico e de IFD das pacientes de DBAI do estudo

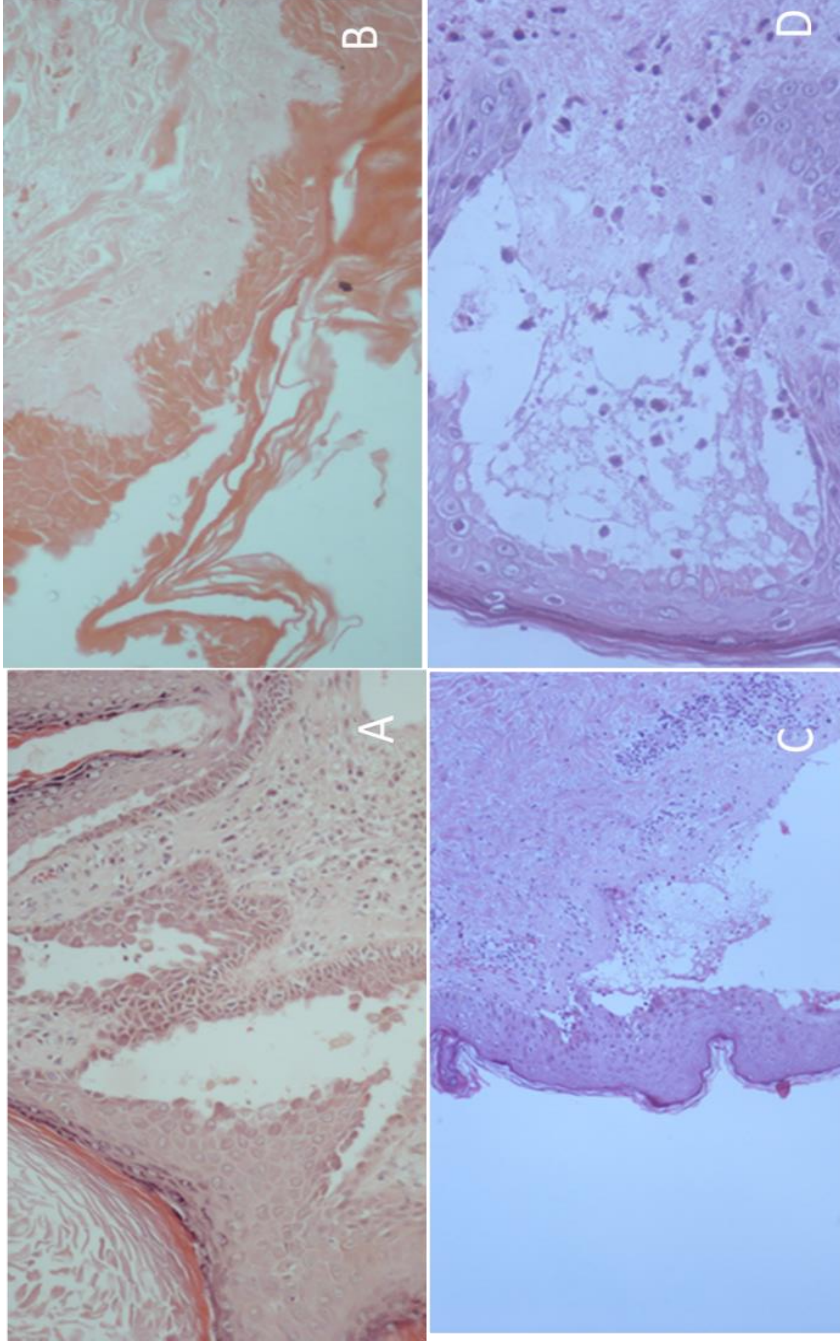


Figura 4 - Aspectos histopatológicos das gestantes com DBAL. A) Pênfigo vulgar (HE200X): Bolha acantolítica suprabasal; B) Pênfigo foliáceo (HE 400X): Clivagem intramalpighiana alta; C) DBAL (HE 100X) Bolha subepidérmica com infiltrado inflamatório rico em neutrófilos; D) Dermatite herpetiforme (HE400X): Bolha subepidérmica com microabscessos e presenças de neutrófilos e eosinófilos.

### 5.1.2.2 Imunofluorescência Direta

A Imunofluorescência direta foi realizada em 10 pacientes e revelou depósitos fluorescentes intraepidérmicos intercelulares de IgG em 70% (n=7) e de C3 em 40% (n=4) dos casos. Na ZMB, houve depósito de IgG em 10% (n =1), de C3 em 20% (n=2), de IgM em 30% (n=3) e de IgA em 10% (n=1) dos casos. A IFD não foi realizada na paciente 4 que teve seu diagnóstico confirmado em outro serviço e no neonato, por não ter apresentado nenhuma lesão cutânea ao nascimento que justificasse propedêutica. (**Quadro 4**)

Para os pênfigos, a IFD revelou fluorescência intercelular, intraepidérmica de padrão linear. No PF, o alvo dos auto-anticorpos IgG foi a desmogleína 1 com depósito intercelular de IgG e C3 em toda a epiderme, em 100% dos casos em atividade. No PV, auto-anticorpos IgG foram encontrados na pele direcionados contra desmogleína 3 com depósito intercelular de IgG e C3 se localizando nas camadas mais profundas da epiderme. Na DH, a IFD revelou depósito de IgA granular no topo das papilas dérmicas, ao passo que na DBAL, o depósito de IgA apresentou padrão linear na junção dermo-epidérmica e no PG, depósitos lineares de C3 na junção dermo-epidérmica. (**Figura 5**)



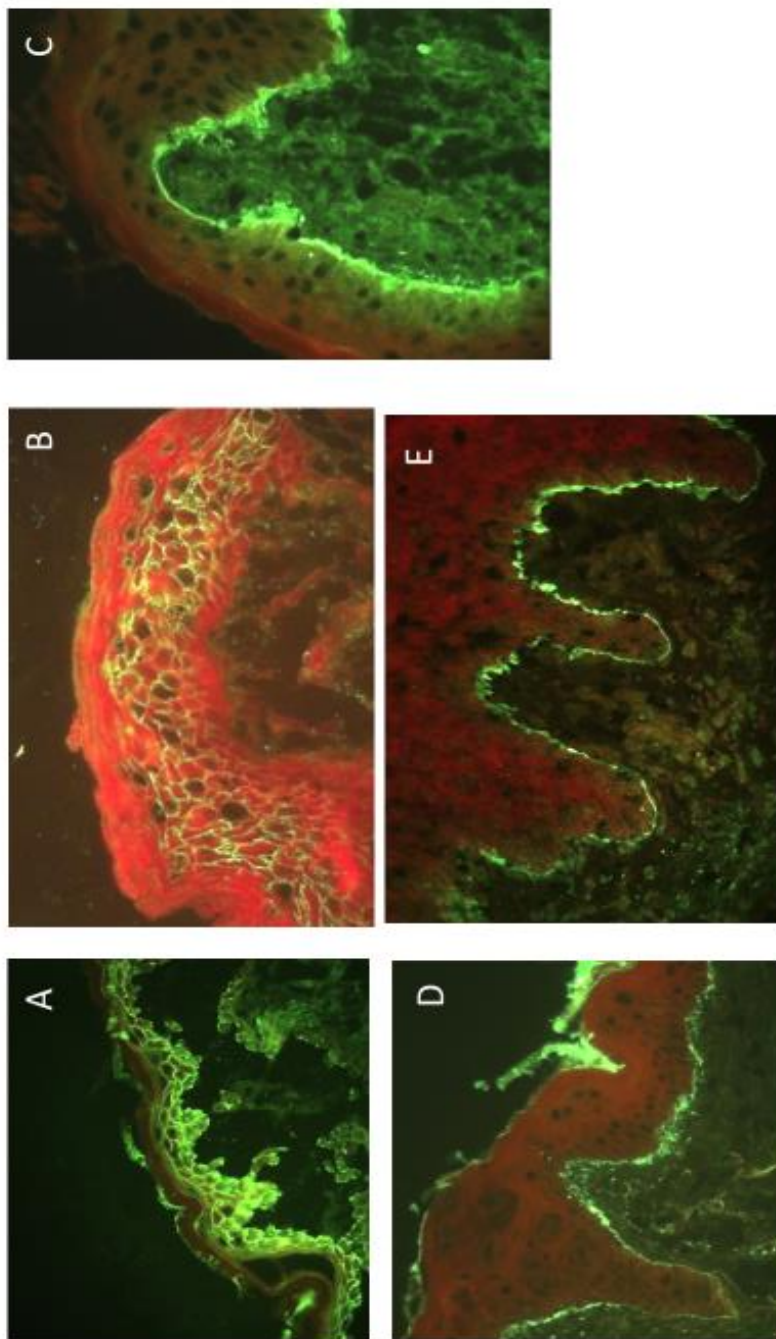


Figura 5: Imunofluorescência direta de pele perilesional de DBAI (x200). A) PV: Depósitos intercelulares de IgG nas camadas inferiores epiderme;

B) PF: Depósitos intercelulares de IgG em toda a epiderme;

C) PG: Depósitos lineares de C3 na junção dermo-epidérmica;

D) DH: Depósitos de IgA granulares no topo das papilas dérmicas;

### 5.1.2.3 Avaliação pela técnica de IFI de pacientes com DBAI nos períodos gestacional e extragestacional

- A IFI foi realizada em 11 pacientes com títulos variando de 1:20 até 1:2560. (**Quadro 5**).
- Sete tiveram dosagens de acompanhamento no período gestacional e extragestacional.
- Para as DBAI intraepidérmicas, na gestação a IFI foi positiva em 5 pacientes, sendo 3 pacientes de PV (100%) e 2 pacientes de PF (50%).
  - Nas 3 pacientes de PV e em 1 paciente de PF, foram feitas dosagens comparativas demonstrando títulos elevados na gestação com redução dos títulos nos anos seguintes.
- Para as DBAI subepidérmicas, na gestação a IFI convencional foi negativa.



**Quadro 5 – Análise da imunofluorescência indireta (IFI) de pacientes com DBAI nos períodos gestacional e extragestacional**

PACIENTES	DIAGNÓSTICO	EVOLUÇÃO GESTAÇÃO	PRÉ GESTAÇÃO	GESTAÇÃO	PÓS GESTAÇÃO
1	DH	ESTÁVEL	NR	NEG	NR
2	PF	PIORA	NR	1/2560	NR
3	PF	ESTÁVEL	1/640	1/80	1/20
4	PV	PIORA	NR	1/2560	1/80; NEG
5	PV	PIORA	NR	1/640;1/160	1/80
6	DH	PIORA	NR	NEG	NR
7	PF	MELHORA	1/160; NEG	NEG	1/40; 1/160
8	PG	PIORA	NR	SSS+ Anti-IgG lado epidérmico	NEG
9	PV	PIORA	NR	1/2560; 1/2560	1/640
10	PF	ESTÁVEL	NEG (9 testes)	NEG	NR
11	RN Pac3	NA	NR	NR	NR
12	DBAL	ESTÁVEL	NR	SSS+ Anti-IgA lado epidérmico	NR

\*DH: Dermatite herpetiforme; DBAL: Dermatose por IgA linear; PF: Pênfigo foliáceo; PV: Pênfigo vulgar; PG: Penfigóide gestacional; RN: recém-nascido; NA: não se aplica; NR: não realizado; NEG: negativo.

#### 5.1.2.4 Avaliação pela técnica de ELISA de pacientes com DBAI do estudo

- O ELISA foi realizado em soro coletado das 11 mulheres e neonato. O total de amostras examinadas foi 16. (**Quadro 6**).
- Os soros foram coletados no 1º trimestre gestacional (2/11); 2º trimestre gestacional (3/11); 3º trimestre gestacional (5/11).
- ELISA POSITIVO NA GESTAÇÃO:
  - Observado em 7 pacientes, sendo três de PV (100%), duas de PF (50%), uma de DBAL (100%), uma paciente com PG (100%).
  - No grupo das DBAI intraepidérmicas, positivo em 5 pacientes, sendo 3 de PV (100%), 2 de PF (50%).
  - Pacientes de PF: 2 com positividade para Dsg-1 (163,52 e 87,09).
  - Pacientes de PV: 3 pacientes com positividade para Dsg-3 (101,44; 132,49; 189,23). Uma destas apresentou positividade também para Dsg-1 (172,33) e outra para AntiBP180 (55,8).
  - Nas DBAI subepidérmicas, positivo em 2 pacientes, sendo 1 com PG (AntiBP180: 193,69 e AntiBP230: 27,28) e 1 com DBAL (AntiBP180: 17,5).

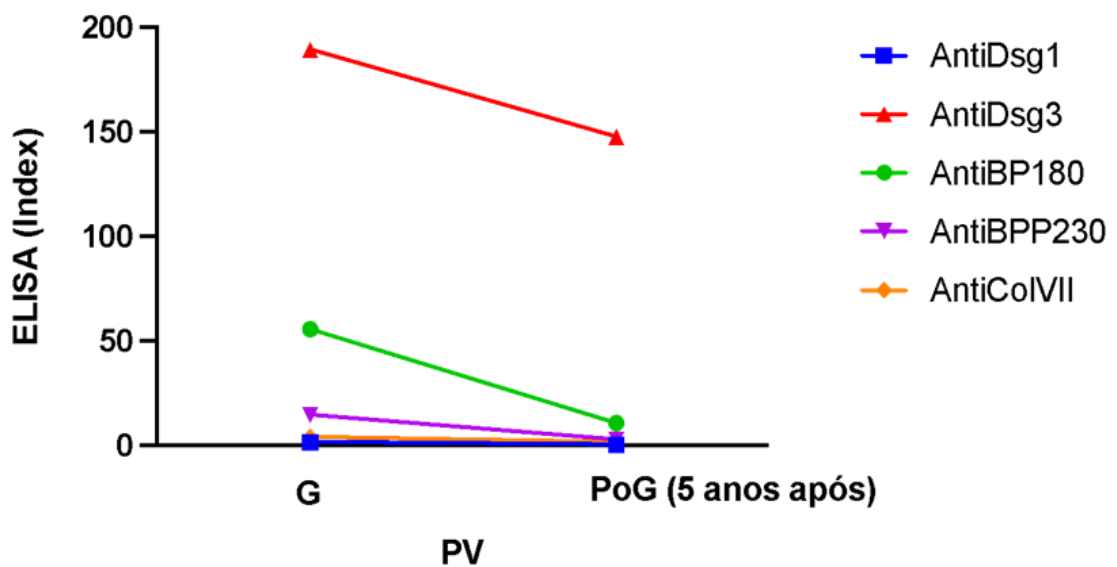
**Quadro 6 – Análise do ELISA com proteínas recombinantes e IFI de paciente com DBAI no período gestacional e pós gestacional**

PACIENTE	DIAGNÓSTICO	EVOLUÇÃO	GESTAÇÃO		PÓS-PARTO	
		GESTAÇÃO	IFI	ELISA	IFI	ELISA
1	DH	ESTÁVEL	NEG	NEG	NR	NR
2	PF	PIORA	jan/60	+ Anti Dsg1	NR	NR
3	PF	ESTÁVEL	jan/80	+ Anti Dsg1	NR	NR
4	PV	PIORA	jan/60	+Anti Dsg3	NR	NR
5	PV	PIORA	1/640, 1/160	+Anti Dsg3, BP180	1/80	+Anti Dsg3
6	DH	PIORA	NEG	NEG	NR	NR
7	PF	MELHORA	NEG	NEG	1/160	+Anti Dsg1
8	PG	PIORA	NEG	+Anti BP180, BP230	NR	NR
9	PV	PIORA	jan/60	+ Anti Dsg1, Dsg3	NR	NR
10	PF	ESTÁVEL	NEG	NEG	NR	NR
11	RN Pac3	NA	NR	+ Anti Dsg1	NR	NR
12	DBAL	ESTÁVEL	NEG	+Anti BP 180	NR	NR

\*Valores:  $\geq 15$  (POSITIVO);  $< 15$  (NEGATIVO);

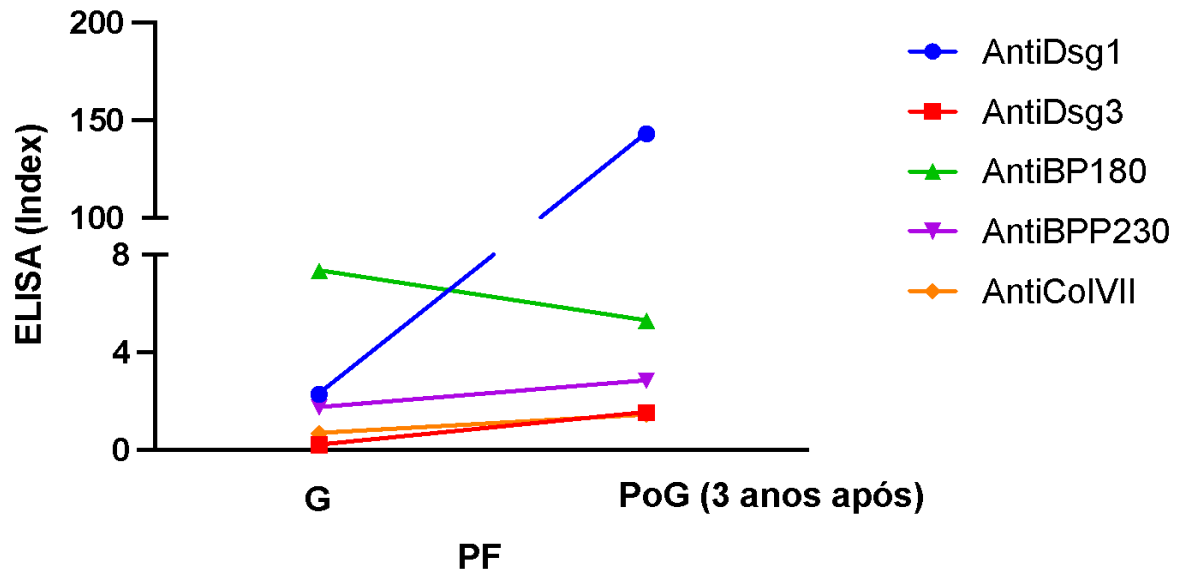
\*DH: Dermatite herpetiforme; DBAL: Dermatose por IgA linear; PF: Pênfigo foliáceo; PV: Pênfigo vulgar; PG: Penfigóide gestacional; RN: recém-nascido; NEG: negativo; NA: não se aplica; NR: não realizado.

- ELISA NEGATIVO NA GESTAÇÃO:
  - Visto em 4 pacientes sendo 2 de DH e 2 de PF.
  - Paciente de PF (paciente 7), ELISA negativo também no mês que antecedeu a gestação, porém evoluiu com positividade no 2° e 3° ano após a gestação.
  - Paciente de PF (paciente 10), ELISA negativo e também em 9 dosagens anteriores de IFI.
- ELISA no período gestacional e extragestacional realizado em 2 pacientes:
  - Paciente de PV (paciente 5): positivo na gestação para Dsg-3 (189,23) e também para BP180 (55,8). Cinco anos após mantida positividade apenas para Dsg-3 (147,71). (**Figura 6**)



**Figura 6.** Resultados do ELISA para os antígenos testados e sua evolução no período gestacional e pós-gestacional nas pacientes de pênfigo vulgar

- Paciente de PF (paciente 7): negativo 1mês antes e na gestação. Positivo para Dsg-1 no 2° (118,67) e 3° ano (143,20) após gestação. **(Figura 7)**



**Figura 7.** Resultados do ELISA para os antígenos testados e sua evolução no período gestacional e pós-gestacional nas pacientes de pênfigo foliáceo

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE DBAI

6.1.1 Diagnóstico: 4 pacientes tiveram o diagnóstico de PF (36%), 3 de PV (27%), 2 de DH (18%), 1 de DBAL (9%) e 1 de PG (9%);

#### 6.1.1.1 DBAI intraepidérmicas:

- Apesar do predomínio na literatura mundial de relatos de casos de PV sobre os de PF (Quadro 2 -Anexo 1), neste estudo houve predomínio de casos de PF sobre os de PV, o que pode ser explicado pelo fato do Brasil ser país endêmico para PF.

#### 6.1.1.2 DBAI subepidérmicas:

- Com relação à DH e DBAL na gestação, foi encontrado um pequeno número de casos em nosso estudo (1,1).

- No ambulatório de Dermatologia da FMUSP, durante o período de 1996 a 2008, foram diagnosticados 7 casos de PG. Em nosso estudo, foi encontrado apenas 1 paciente portadora de PG.

- Não foi encontrado nenhum caso de EBA na gestação neste estudo.

- Estes dados coincidem com a literatura, que reforça a escassez de casos de DBAI subepidérmicas na gestação. (46, 48, 49, 54, 55, 56, 59)

6.1.2 Idade de início da DBAI: em nosso estudo, a idade de início da DBAI variou de 11-35 anos sendo a média de 24 anos;

Em revisão da literatura, a média foi de 28,4 anos em pacientes gestantes com pênfigos (15, 16, 32) e de 1,5 a 33 anos para pacientes com DBAL. (48)

6.1.3 Relação DBAI e gestação: Em 9/11 pacientes (82%) o diagnóstico de DBAI foi prévio à gestação; em 2/ 11 (18%), o início da DBAI coincidiu com a gestação.

Os achados do nosso estudo coincidem com os encontrados em trabalho de revisão (23) que indica ser mais frequente a situação em que uma mulher com

DBAI prévia engravidada, quando comparada à situação em que o início da DBAI coincide com a gestação.

6.1.4 Tempo de DBAI e gestação estudada: O período entre início da doença e da gestação estudada variou de 12 meses a 15 anos. Este dado coletado em nosso estudo não foi contemplado em outros artigos.

6.1.5 Evolução da DBAI durante a gestação:

**Piora:** observada em 6 pacientes (54,5%);

- DBAI intraepidérmicas: piora em 4 de 6 pacientes (66%), com PV respondendo por 100% casos (3 em 3) e PF, 25% casos (1 em 4);

- DBAI subepidérmicas: piora em 2 de 6 pacientes (33%) com diagnósticos de PG e DH;

**Estabilidade:** observada em 4 pacientes (36%); Destas, duas tinham DBAI intraepidérmica (PF) e duas DBAI subepidérmica (DH e DBAL);

**Melhora:** observada em 1 paciente de PF (9%);

Os dados acima encontrados, de piora (54,5%), estabilidade (36%) ou melhora (9%), são semelhantes àqueles vistos em revisão da literatura onde foi encontrado que a evolução dos pênfigos na gestação pode cursar com piora (66%), estabilidade (28%) ou melhora (6%). (2, 15, 32, 48).

A maior ocorrência de piora na evolução das DBAI pode ser explicada pela coincidência do predomínio do perfil Th2 na gravidez e nas dermatoses bolhosas autoimunes.

Ao se analisar sob o aspecto das DBAI tem-se que:

**DBAI intraepidérmicas:**

- PF: 4 pacientes apresentaram curso variável, estabilidade (2/4, 50%), piora (1/4, 25%), ou melhora (1/4, 25%);

- PV: 3 pacientes apresentaram piora (3/3,100%).

Estes achados estão em concordância com a literatura que cita que na gestação, o curso de PF tende a ser variável, ao passo que a tendência para PV é de piora. (2, 22, 24, 32, 33).

### **DBAI subepidérmicas:**

- PG: a paciente evoluiu com surgimento e piora das bolhas por volta da 20ª semana de gestação. Este achado encontra correspondência na literatura que cita a maior frequência de PG no 2º e 3º trimestre da gestação. (41)

- Em nosso estudo foi observado apenas 1 paciente de PG. Este achado difere dos encontrados na literatura que citam ser o PG a segunda DBAI mais frequente, ficando apenas atrás do PB. (2, 36, 39, 40)

- DH: Uma das pacientes de DH evoluiu com piora das lesões e a outra com estabilidade, sem surgimento de novas lesões. Os recém-nascidos foram hígidos e a termo. Há escassez de dados e o único artigo encontrado menciona necessidade de uso de dapsona para tratamento, recrudescimento pós-parto e neonato sem eventos adversos. (59)

- DBAL: Em nosso estudo, a paciente evoluiu com estabilidade das lesões. Como de acordo com a literatura, a doença tende a melhorar ao final do 1º trimestre (apesar de manutenção da atividade ou remissão também serem desfechos possíveis), a estabilidade clínica encontrada nesta paciente poderia ser um indicativo sugestivo de melhora como citado na literatura. (46, 47, 48)

A literatura a respeito destas DBAI é escassa e há poucos casos descritos. (49, 55, 59)

## **6.2 DADOS SOROLÓGICOS**

### **6.2.1 IFI:**

Os exames realizados em 11 dos 12 pacientes, com títulos variando de 1:20 a 1:2560 e com dosagens de acompanhamento no período gestacional e extragestacional (**Quadro 5**), nos proporcionaram chegar às seguintes considerações:



### 6.2.1.1 DBAI intraepidérmicas na gestação:

#### 6.2.1.1.1 PV:

- As 3 pacientes de PV cursaram com piora clínica, com IFI positiva (100%), compatíveis com o apresentado pela literatura. (22)
- Nas 3 pacientes de PV, as dosagens na gestação e após, possibilitaram um acompanhamento soro-imunológico de suas doenças ao longo dos anos.
- Os títulos foram mais elevados nas pacientes com formas mais graves da doença (1/2560, paciente 4 e 9).
- Após o término da gestação, houve queda nos títulos em 100% pacientes.

Estes achados estão de acordo com os encontrados na literatura, que mostram correlação clínico-laboratorial com a doença. (19, 60, 63)

#### 6.2.1.1.2 PF:

- Os títulos foram positivos em 50% (2/4) pacientes e guardaram relação com a gravidade da doença como observado no PV.
- A dosagem mais elevada (1/2560) foi observada para a paciente que evoluiu com piora clínica (paciente 2).
- IFI negativa ou em título baixo 1/80 foi observada nas pacientes que apresentaram melhora ou estabilidade (pacientes 3, 7 e 10).
- Estes achados foram compatíveis com aqueles encontrados na literatura que citam o curso variável do PF na gestação. (32, 33, 34)

### 6.2.1.2 DBAI subepidérmicas na gestação:

- Paciente 8: realizado SSS para as pacientes de PG com detecção de auto-Ac IgG no lado epidérmico da clivagem.
- Paciente 12: detecção de auto-Ac IgA no lado epidérmico da clivagem. De acordo com a literatura, a IFI demonstra anticorpos circulantes da classe IgA anti-membrana basal em cerca de 60% dos pacientes. (45)

## 6.2.2 ELISA:

### 6.2.2.1 DBAI Intraepidérmicas na gestação:

Em nosso estudo, observamos que na gestação, os títulos de ELISA mostraram-se positivos, com reconhecimento para os auto-antígenos de suas respectivas DBAI e em títulos elevados guardando correlação com a gravidade da doença. **(Quadro 6)** Estes achados estão de acordo com os encontrados na literatura. (60, 62, 64, 65)

#### 6.2.2.1.1 PV:

A positividade para Dsg3 foi compatível com o diagnóstico de PV em todas as pacientes, confirmando ser este o auto-antígeno principal para o PV. (19, 60, 63, 64)

Todas as pacientes de PV do estudo referiram piora de sua doença no período gestacional e tiveram seus testes ELISA positivos e em títulos elevados.

- Três pacientes estudadas:
  - Paciente 4: apresentação clínica exclusivamente mucosa, com piora na gestação e reconhecimento de Anti-Dsg3 em títulos elevados (101,44). Estes achados estão de acordo com a literatura. (19, 64, 65)
  - Paciente 5:
    - apresentou positividade também para BP-180 (55,8). Este fato pode ser explicado pelo fenômeno do *epitope spreading*, através do qual o processo auto-imune primário, ao provocar lesão tissular, exporia certos antígenos antes desconhecidos ao sistema imune, elicitando uma resposta imune de células B ou T secundária contra antígenos diferentes e não relacionados aos originais. (18, 66)
    - manteve dosagem positiva para Dsg3 no período pós-gestacional, porém em títulos mais baixos em relação ao da gestação. Este achado foi compatível com a evolução do PV após a gestação relatada pela literatura, quando os níveis tendem a melhorar. (22, 24, 32)

- Paciente 9: apresentou positividade também para Dsg1 (172,33) compatível com sua apresentação clínica muco-cutânea e gravidade do quadro. (19, 60, 64) Este achado também pode ser explicado pelo fenômeno do *epitope spreading*. (18, 66)

#### 6.2.2.1.2 PF

- Quatro pacientes estudadas:

- Pacientes 3 e 10: apresentaram estabilidade clínica sem surgimento de novas lesões, sendo que na paciente 10, o ELISA foi negativo na gestação. Uma possibilidade para este achado é tratar-se de paciente com forma branda de PF (9 IFI prévias negativas – **Quadro 5**);

- Apesar da paciente 3 ter apresentado estabilidade clínica, sem surgimento de lesões, com títulos de auto-anticorpos não muito elevados (87,09) em comparação aos índices de outras pacientes, foram detectados auto-anticorpos no sangue de cordão umbilical de seu RN (86,5), sem DBAI neonatal. Isto pode ser explicado pela passagem de auto-anticorpos via placenta permitindo sua detecção, porém não a ponto de causar manifestação clínica no neonato. O PF neonatal é doença rara; (8, 11, 34)

- Paciente 2: evoluiu com piora clínica na gestação e apresentou a titulação mais elevada (163,52). Neste caso, os títulos mais altos podem corresponder à forma mais grave de PF exibida por esta paciente;

- Paciente 7: evoluiu com melhora clínica na gestação e ELISA negativo. Uma possível explicação para este achado pode ser a evolução benigna do PF demonstrada pela melhora clínica das lesões;

- Esta variação da evolução clínica observada em nosso estudo está em concordância com a literatura, que cita a variabilidade do curso do PF na gestação. (32, 33, 34)
- antígeno do PF, a Dsg1. (19, 29, 60, 64)

#### 6.2.2.2 DBAI subepidérmicas na gestação:

- DH: nas duas pacientes, a IFI e ELISA no período gestacional tiveram resultados negativo, uma vez que não foi utilizado o antígeno marcador de DH, a transglutaminase. (57, 58)

- PG: a paciente 8 apresentou positividade para detecção da BP180 e 230 compatível com o diagnóstico de PG e início na 20ª semana gestação. (4, 41) Estes dados estão em conformidade com a literatura que cita o início do PG associado exclusivamente com a gestação e tendência de ocorrer do 2º para 3º trimestre. (2, 4, 38) Apesar do risco aumentado de parto pré-termo, recém-nascido pequeno para idade gestacional ou baixo peso citado, e da possibilidade de lesões bolhosas (10%) citados pela literatura (2, 40, 42), não houve relato de evento adverso para o neonato desta paciente.

- DBAL: A paciente estudada apresentou estabilidade clínica e teve seus exames HP, IFD, IFI (SSS) e positividade de seu teste ELISA para BP180 como esperado para o quadro. A DBAL na gestação é doença rara e há escassez de dados sobre sua evolução neste período da vida. (46, 47, 48, 49) Em geral tende à melhora relacionada a uma possível glicosilação dos auto-anticorpos IgA. (48)

## 7. CONCLUSÕES

**Nesse estudo com casuística de 11 gestantes, realizado no período de 2016-2019, foi possível concluir:**

- Dentre as DBAI avaliadas, pênfigo foliáceo foi a dermatose mais frequente.
- Oitenta e dois por cento das pacientes estudadas apresentaram DBAI prévia à gestação (82%).
- Na gestação, pacientes com diagnóstico de PV apresentaram piora do seu quadro clínico ao passo que pacientes com diagnóstico de PF e DBAI subepidérmicas apresentaram variação na evolução de suas dermatoses.
- Houve piora clínica da DBAI na gestação em 54% dos casos, sendo a piora mais expressiva nas DBAI intraepidérmicas (66%), especialmente no PV, em comparação ao grupo das DBAI subepidérmicas (33%).
- O tempo de surgimento da DBAI em relação à gestação variou de 1 a 15 anos.
- Não houve nenhuma dermatose bolhosa neonatal, ou complicações relatadas reportadas.
- Nas DBAI intraepidérmicas e subepidérmicas, houve detecção de auto-anticorpos circulantes IgG tanto por IFI quanto por ELISA, com incremento nos títulos de auto-anticorpos IgG durante a gestação.
- Foi observado *epitope spreading* com positividade para anticorpos anti-BP180 e Dsg-1 na gestação em pacientes de PV.

## **8. FINANCIAMENTO**

O projeto foi submetido à aprovação pela fundação societária FUNADERSP n. 50 - 2017 Sociedade Brasileira de Dermatologia- SP com obtenção de verba para aquisição dos kits de ELISA.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1159-66.
2. McPherson T, Venning VV. Management of autoimmune blistering diseases in pregnancy. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):585-90.
3. Ambros-Rudolph CM, Mullegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):395-404.
4. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(4):255-9.
5. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(1):32-46.
6. Sabat R, Wolk K, Loyal L, Docke WD, Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):359-77.
7. Orfali RL, da Silva Oliveira LM, de Lima JF, de Carvalho GC, Ramos YAL, Pereira NZ, et al. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6665.
8. Yip L, McCluskey J, Sinclair R. Immunological aspects of pregnancy. *Clin Dermatol*. 2006;24(2):84-7.
9. Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7): A502-14.
10. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601-10.
11. Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):23-33.
12. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology*. 2016;148(1):13-21.
13. Piao HL, Tao Y, Zhu R, Wang SC, Tang CL, Fu Q, et al. The CXCL12/CXCR4 axis is involved in the maintenance of Th2 bias at the maternal/fetal interface in early human pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(5):423-30.

14. Tavakolpour S, Rahimzadeh G. New Insights into the Management of Patients with Autoimmune Diseases or Inflammatory Disorders During Pregnancy. *Scand J Immunol.* 2016;84(3):146-9.
15. Goldberg NS, DeFeo C, Kirshenbaum N. Pemphigus vulgaris and pregnancy: risk factors and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 2):877-9.
16. Kardos M, Levine D, Gurcan HM, Ahmed RA. Pemphigus vulgaris in pregnancy: analysis of current data on the management and outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(11):739-49.
17. Gomes V, Mesquita A, Capela C. Autoimmune diseases and pregnancy: analysis of a series of cases. *BMC Res Notes.* 2015;8: 216.
18. Maeda JY, Moura AK, Maruta CW, Santi CG, Prisanh PS, Aoki V. Changes in the autoimmune blistering response: a clinical and immunopathological shift from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):653-5.
19. Aoki V, Sousa JX, Jr., Fukumori LM, Perigo AM, Freitas EL, Oliveira ZN. Direct and indirect immunofluorescence. *An Bras Dermatol.* 2010;85(4):490-500.
20. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadou DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol.* 2007;46(4):356-61.
21. Svecova D, Parnicka Z, Pastyrikova L, Urbancek S, Luha J, Buc M. HLA DRB1\* and DQB1\* alleles are associated with disease severity in patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2015;54(2):168-73.
22. Lin L, Zeng X, Chen Q. Pemphigus and pregnancy. Analysis and summary of case reports over 49 years. *Saudi Med J.* 2015;36(9):1033-8.
23. Fagundes PPS, Santi CG, Maruta CW, Miyamoto D, Aoki V. Autoimmune bullous diseases in pregnancy: clinical and epidemiological characteristics and therapeutic approach. *An Bras Dermatol.* 2021 Sep-Oct;96(5):581-590.
24. Solis-Arias MP, Lammoglia-Ordiales L, Vega-Memije ME. [Pemphigus in pregnancy. A case report and literature review]. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(1):64-9.
25. Campo-Voegeli A, Muniz F, Mascaro JM, Garcia F, Casals M, Arimany JL, et al. Neonatal pemphigus vulgaris with extensive mucocutaneous lesions from a mother with oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):801-5.



26. Lehman JS, Mueller KK, Schraith DF. Do safe and effective treatment options exist for patients with active pemphigus vulgaris who plan conception and pregnancy? *Arch Dermatol.* 2008;144(6):783-5.
27. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(2):221-8.
28. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA, Cooperative Group on Fogo Selvagem R. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2015;42(1):18-26.
29. Sampaio SA, Rivitti EA, Aoki V, Diaz LA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (wildfire). *Dermatol Clin.* 1994;12(4):765-76.
30. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filho GH, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;31(4):311-24.
31. Aoki V, Sousa JX, Jr., Diaz LA, Cooperative Group on Fogo Selvagem R. Pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):413-8, viii.
32. Zhao CY, Murrell DF. Autoimmune blistering diseases in females: a review. *Int J Womens Dermatol.* 2015;1(1):4-12.
33. Galarza C, Gutierrez EL, Ramos W, Tello M, Ronceros G, Alvizuri S, et al. [Endemic pemphigus foliaceus in a pregnant woman. Report of one case]. *Rev Med Chil.* 2009;137(9):1205-8.
34. Rocha-Alvarez R, Friedman H, Campbell IT, Souza-Aguiar L, Martins-Castro R, Diaz LA. Pregnant women with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) give birth to disease-free babies. *J Invest Dermatol.* 1992;99(1):78-82.
35. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):168-74.
36. Gee BC, Allen J, Khumalo NP, Wojnarowska F. Bullous pemphigoid in pregnancy: contrasting behaviour in two patients. *Br J Dermatol.* 2001;145(6):994-7.
37. Al-Fouzan AW, Galadari I, Oumeish I, Oumeish OY. Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol.* 2006;24(2):109-12.
38. Cobo MF, Santi CG, Maruta CW, Aoki V. Pemphigoid gestationis: clinical and laboratory evaluation. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(11):1043-7.

39. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(5):434-40.
40. Campbell SM, Balazs K, Conroy M. Pemphigoid gestationis: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2011;88(1):21-6.
41. Intong LR, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):447-52, ix.
42. Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R, Ambros-Rudolph C, Powell J, Jenkins R, et al. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol.* 2009;160(6):1222-8.
43. Sadik CD, Lima AL, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: Toward a better understanding of the etiopathogenesis. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):378-82.
44. Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Linear immunoglobulin a bullous dermatosis: need for an agreement on diagnostic criteria. *Dermatology.* 2013;226(4):329-32.
45. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):453-8, ix.
46. Matsuura K, Ujiie H, Hayashi M, Muramatsu K, Yoshizawa J, Ito T, et al. Linear IgA Bullous Dermatitis in a Pregnant Woman with Autoantibodies to the Non-collagenous 16A Domain of Type XVII Collagen. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):404-5.
47. Kelly SE, Fleming S, Bhogal BS, Wojnarowska F, Black MM. Immunopathology of the placenta in pemphigoid gestationis and linear IgA disease. *Br J Dermatol.* 1989;120(6):735-43.
48. Collier PM, Kelly SE, Wojnarowska F. Linear IgA disease and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(3):407-11.
49. Kelly SE, Wojnarowska F, Darley C. Linear IgA disease in association with hydatidiform mole. *J R Soc Med.* 1989;82(7):438-9.
50. Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K, Ibrahim SM, Manz RA, Schmidt E, et al. Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options. *J Invest Dermatol.* 2016;136(1):24-33.
51. Trigo-Guzman FX, Conti A, Aoki V, Maruta CW, Santi CG, Resende Silva CM, et al. Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *J Dermatol.* 2003;30(3):226-9.

52. Buijsrogge JJ, Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):92-8.
53. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(3):307-12.
54. Abrams ML, Smidt A, Benjamin L, Chen M, Woodley D, Mancini AJ. Congenital epidermolysis bullosa acquisita: vertical transfer of maternal autoantibody from mother to infant. *Arch Dermatol.* 2011;147(3):337-41.
55. Kero M, Niemi KM, Kanerva L. Pregnancy as a trigger of epidermolysis bullosa acquisita. *Acta Derm Venereol.* 1983;63(4):353-6.
56. Kubo A, Hashimoto K, Inoue C, Hashimoto T, Yoshikawa K. Epidermolysis bullosa acquisita exacerbated by systemic estrogen and progesterone treatment and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(5 Pt 1):792-4.
57. Mendes FB, Hissa-Elian A, Abreu MA, Goncalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(4):594-9.
58. Llorente-Alonso MJ, Fernandez-Acenero MJ, Sebastian M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Can J Gastroenterol.* 2006;20(11):719-22.
59. Tuffanelli DL. Successful pregnancy in a patient with dermatitis herpetiformis treated with low-dose dapsone. *Arch Dermatol.* 1982;118(11):876.
60. Otten JV, Hashimoto T, Hertl M, Payne AS, Sitaru C. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. *Curr Mol Med.* 2014;14(1):69-95.
61. Nau H. Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. I. Placental transfer and fetal side effects of local anaesthetic agents. *Dev Pharmacol Ther.* 1985;8(3):149-81.
62. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):121-6.
63. Beutner EH, Chorzelski TP, Jablonska S. Immunofluorescence tests. Clinical significance of sera and skin in bullous diseases. *Int J Dermatol.* 1985;24(7):405-21.
64. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med.* 2007;11(3):462-81.
65. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(9):1077-91.

66. Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA. The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Exp Med*. 2003;197(11):1501-10.
67. Lake EP, Huang YH, Aronson IK. Rituximab treatment of pemphigus in women of childbearing age: experience with two patients. *The Journal of dermatological treatment*. 2017;28(8):751-2.
68. Rangel J. Pregnancy-Associated "Cutaneous Type" Pemphigus Vulgaris. *The Permanente journal*. 2016;20(1):e101-2.
69. Elmuradi S, Ojeda D, Stoopler ET. Oral Pemphigus Vulgaris in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(11):951-2.
70. Cayirli M, Tunca M, Akar A, Akpak YK. Favourable outcome of pregnancy in a patient with pemphigus vulgaris. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(7):747-8.
71. Salzberg KW, Gero MJ, Ragsdale BD. Pemphigus vulgaris in pregnancy. *Cutis*. 2014;94(4):206-9.
72. Kodagali SS, Subbarao SD, Hiremagaloor R. Pemphigus vulgaris in a neonate and his mother. *Indian Pediatr*. 2014;51(4):316-7.
73. Solis-Arias MP, Lammoglia-Ordiales L, Vega-Memije ME. [Pemphigus in pregnancy. A case report and literature review]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(1):64-9.
74. Itsukaichi M, Takakuwa K, Yamaguchi M, Serikawa T, Tanaka K, Kojima K, et al. Twins with neonatal pemphigus vulgaris born to a mother with pemphigus vulgaris: a case report. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4): e59-60.
75. Ibrahim SB, Yashodhara BM, Umakanth S, Kanagasabai S. Pemphigus vulgaris in a pregnant woman and her neonate. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
76. Lorente Lavirgen AI, Bernabeu-Wittel J, Dominguez-Cruz J, Conejo-Mir J. Neonatal pemphigus foliaceus. *J Pediatr*. 2012;161(4):768.

77. Drenovska K, Darlenski R, Kazandjieva J, Vassileva S. Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Skinmed*. 2010;8(3):144-9.
78. Galarza C, Gutierrez EL, Ramos W, Tello M, Ronceros G, Alvizuri S, et al. [Endemic pemphigus foliaceus in a pregnant woman. Report of one case]. *Rev Med Chil*. 2009;137(9):1205-8.
79. Gushi M, Yamamoto Y, Mine Y, Awazawa R, Nonaka K, Taira K, et al. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Dermatol*. 2008;35(8):529-35.
80. Lehman JS, Mueller KK, Schraith DF. Do safe and effective treatment options exist for patients with active pemphigus vulgaris who plan conception and pregnancy? *Arch Dermatol*. 2008;144(6):783-5.
81. Amer YB, Al Ajroush W. Pemphigus vulgaris in a neonate. *Ann Saudi Med*. 2007;27(6):453-5.
82. Ugajin T, Yahara H, Moriyama Y, Sato T, Nishioka K, Yokozeki H. Two siblings with neonatal pemphigus vulgaris associated with mild maternal disease. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):192-4.
83. Bonifazi E, Milioto M, Trashlieva V, Ferrante MR, Mazzotta F, Coviello C. Neonatal pemphigus vulgaris passively transmitted from a clinically asymptomatic mother. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5 Suppl): S113-4.
84. Fenniche S, Benmously R, Marrak H, Dhaoui A, Ammar FB, Mokhtar I. Neonatal pemphigus vulgaris in an infant born to a mother with pemphigus vulgaris in remission. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(2):124-7.
85. Lopez-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Gingival lesions as a first symptom of pemphigus vulgaris in pregnancy. *Br Dent J*. 2005;199(2):91-2.
86. Shieh S, Fang YV, Becker JL, Holm A, Beutner EH, Helm TN. Pemphigus, pregnancy, and plasmapheresis. *Cutis*. 2004;73(5):327-9.

87. Okubo S, Sato-Matsumura KC, Abe R, Aoyagi S, Akiyama M, Yokota K, et al. The use of ELISA to detect desmoglein antibodies in a pregnant woman and fetus. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1217-8.
88. Hirsch R, Anderson J, Weinberg JM, Burnstein P, Echt A, Fermin J, et al. Neonatal pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl Case Reports): S187-9.
89. Parlowsky T, Welzel J, Amagai M, Zillikens D, Wygold T. Neonatal pemphigus vulgaris: IgG4 autoantibodies to desmoglein 3 induce skin blisters in newborns. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):623-5.
90. Campo-Voegeli A, Muniz F, Mascaro JM, Garcia F, Casals M, Arimany JL, et al. Neonatal pemphigus vulgaris with extensive mucocutaneous lesions from a mother with oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):801-5.
91. Kalayciyan A, Engin B, Serdaroglu S, Mat C, Aydemir EH, Kotogyan A. A retrospective analysis of patients with pemphigus vulgaris associated with pregnancy. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):396-7.
92. Muhammad JK, Lewis MA, Crean SJ. Oral pemphigus vulgaris occurring during pregnancy. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(2):121-4.
93. Masson P, Gaudy-Marqueste C, Es Sathi A, Tizeggaghine A, Touati K. [Neonatal pemphigus vulgaris]. *Arch Pediatr.* 2001;8(10):1136-7.
94. Avalos-Diaz E, Olague-Marchan M, Lopez-Swidorski A, Herrera-Esparza R, Diaz LA. Transplacental passage of maternal pemphigus foliaceus autoantibodies induces neonatal pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(6):1130-4.
95. Piontek JO, Borberg H, Sollberg S, Krieg T, Hunzelmann N. Severe exacerbation of pemphigus vulgaris in pregnancy: successful treatment with plasma exchange. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):455-6.

96. Fainaru O, Mashiach R, Kupferminc M, Shenhav M, Pauzner D, Lessing JB. Pemphigus vulgaris in pregnancy: a case report and review of literature. *Hum Reprod.* 2000;15(5):1195-7.
97. Kanwar AJ, Thami GP. Pemphigus vulgaris and pregnancy--a reappraisal. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;39(3):372-3.
98. Hern S, Vaughan Jones SA, Setterfield J, Du Peloux Menag H, Greaves MW, Rowlatt R, et al. Pemphigus vulgaris in pregnancy with favourable foetal prognosis. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23(6):260-3.
99. Chowdhury MM, Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol.* 1998;139(3):500-3.
100. Virgili A, Corazza M, Vesce F, Garutti P, Mollica G, Califano A. Pemphigus in pregnancy. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):172-3.
101. Tope WD, Kamino H, Briggaman RA, Rico MJ, Prose NS. Neonatal pemphigus vulgaris in a child born to a woman in remission. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(3):480-5.
102. Goldberg NS, DeFeo C, Kirshenbaum N. Pemphigus vulgaris and pregnancy: risk factors and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 2):877-9.
103. Kanwar AJ, Kaur S, Abraham A, Nanda A. Pemphigus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):995-6.
104. Moncada B, Sandoval-Cruz JM, Baranda L, Garcia-Reyes J. Neonatal pemphigus. *Int J Dermatol.* 1989;28(2):123-4.
105. Kaufman AJ, Ahmed AR, Kaplan RP. Pemphigus, myasthenia gravis, and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(2 Pt 2):414-8.

106. Eyre RW, Stanley JR. Maternal pemphigus foliaceus with cell surface antibody bound in neonatal epidermis. *Arch Dermatol.* 1988;124(1):25-7.
107. Hup JM, Bruinsma RA, Boersma ER, de Jong MC. Neonatal pemphigus vulgaris: transplacental transmission of antibodies. *Pediatr Dermatol.* 1986;3(6):468-72.
108. Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics.* 1986;78(6):1102-5.
109. Ross MG, Kane B, Frieder R, Gurevitch A, Hayashi R. Pemphigus in pregnancy: a reevaluation of fetal risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(1):30-3.
110. Wasserstrum N, Laros RK, Jr. Transplacental transmission of pemphigus. *JAMA.* 1983;249(11):1480-2.
111. Green D, Maize JC. Maternal pemphigus vulgaris with in vivo bound antibodies in the stillborn fetus. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(3):388-92.
112. Moncada B, Kettelsen S, Hernandez-Moctezuma JL, Ramirez F. Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies. *Br J Dermatol.* 1982;106(4):465-7.
113. Honeyman JF, Eguiguren G, Pinto A, Honeyman AR, de la Parra MA, Navarrete W. Bullous dermatoses of pregnancy. *Arch Dermatol.* 1981;117(5):264-7.
114. Terpstra H, de Jong MC, Klokke AH. In vivo bound pemphigus antibodies in a stillborn infant. Passive intrauterine transfer of pemphigus vulgaris? *Arch Dermatol.* 1979;115(3):316-9.
115. Stanoeva L, Konstantinov D, Vckova M, Bitoljanu V. Association of pemphigus chronicus with pregnancy. *Dermatologica.* 1979;158(2):99-103.



## ANEXO I

Quadro 2 – Dados clínicos e demográficos de mulheres grávidas com pênfigos

Autores	Número de mulheres	Diagnóstico antes da gestação	Diagnóstico durante a gestação	Doença	Idade do início (anos)	Semana da gestação do início ou piora	Piora durante gestação	Melhora durante gestação	Estável durante a gestação	Piora no pós-parto	Recém-nascido com bolhas
Lake et al. (67)	1	x		PV	24	ND			x		
	1	x		PV	19	ND			x		
Rangel (68)	1		x	PV	24	11	x			x	
Elmuradi et al. (69)	1	x		PV	33	24	x				
Çayirli et al. (70)	1	x		PV	ND	18	x				
Salzberg et al. (71)	1		x	PV	34	6	x				
Kodagali et al. (72)	1	x		PV	ND	ND					x
Solis-Arias et al. (73)	1	x		PV	21	3	x			x	
Itsukaichi et al. (74)	1	x		PV	34	ND	x			x	x
Ibrahim et al. (75)	1		x	PV	23	22	x				x
Lorente Lavirgen et al. (76)	1	x		PF	33	24	x				x
Drenovska et al. (77)	1		x	PV	27	ND			x	x	
	1	x		PV	24				x		
Galarza et al. (78)	1		x	PF	36	17					
Gushi et al. (79)	1	x		PV	32	ND			x		x
Lehman et al. (80)	1	x		PV	32	ND			x		
Amer et al. (81)	1	x		PV	ND	ND			x		
Ugajin et al. (82)	1	x		PV	30	ND	x			x	
Bonifazi et al. (83)	1		X	PV	ND	ND				Início PV 6 meses pós-parto	x
Fenniche et al. (84)	1	x		PV	29	12		x		x	
López-Jornet et al. (85)	1		x	PV	32	20	x				
Shieh et al. (86)	1		x	PV	29	16	x				x
Okubo et al. (87)	1		x	PV	24	18		x		x	
Hirsch et al. (88)	1	x		PF	23	ND					x
Parlowsky et al. (89)	1	x		PV	ND	ND	x			x	
Campo-Voegeli et al. (90)	1		x	PV	35	8	x				x

**Quadro 2 – Dados clínicos e demográficos de mulheres grávidas com pênfigos (continuação)**

Autores	Número de mulheres	Diagnóstico antes da gestação	Diagnóstico durante a gestação	Doença	Idade do início (anos)	Semana da gestação do início ou piora	Piora durante gestação	Melhora durante gestação	Estável durante a gestação	Piora no pós-parto	Recém-nascido com bolhas
Kalayciyan et al. (91)	1		x	PV	31	32					
	1		x	PV	33	8					
	1		x	PV	32	10					
	1		x	PV	30	4					
Muhammad et al. (92)	1		x	PV	28	8	x				
Masson et al. (93)	1	x		PV	38	12	x				
Avalos-Díaz et al. (94)	1	x		PF	20	ND	x				x
Piontek et al. (95)	1	x		PV	29	12	x				
Fainaru et al. (96)	1	x		PV	32	13	x				
Kanwar et al. (97)	1		x	PV	33	24	x				x
Hern et al (98)	1		x	PV	32	14	x				
	1	x		PV	33	14	x				
Chowdhury et al. (99)	1	x		PV	31	18			x		x
Virgili et al. (100)	1		x	PV	27	26	x				
Tope et al. (101)	1	x		PV	27	ND		x			x
Goldberg et al. (102)	1	x		PV	21	28	x				
Kanwar et al. (103)	1		x	PV	21	6			x		
Moncada et al. (104)	1	x		PV	28	16			x	x	
Kaufman et al. (105)	1		x	PF	27	16	x				
Eyre et al. (106)	1	x		PF	37	ND	x				
Hup et al. (107)	1	x		PV	20	ND			x		
Merlob et al. (108)	1	x		PV	24	ND			x		x
Ross et al (109)	1		x	PV	19	13	x				Morte fetal
Wasserstrum et al. (110)	1	x		PV	30	20	x				Morte fetal
Green et al. (111)	1	x		PV	36	28	x				Morte fetal
Moncada et al. (112)	1		x	PV	18	14	x				
Honeyman et al. (113)	1		x	PV	25	32	x				
			x	PV	29	ND	ND			x (pós-aborto)	Aborto
			x	PV	33	16	x				
Terpstra et al.(114)	1		x	PV	23	12	x				Morte fetal
Stanoeva et al. (115)	1	x		PV	33	13	x				
	1		x	PV	28	20			x	x	
	1		x	PV	29	20			x		

PV: pênfigo vulgar; PF: pênfigo foliáceo; ND: dado não disponível