

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XXI

CAPÍTULO 30

DOENÇAS BOLHOSAS AUTOIMUNES: PÊNFIGO E PENFIGOIDE BOLHOSO

ISADORA MARIALVA ANDREOLI BERTOTTI¹
SOFIA CARDOSO BERTONCELLO¹
VITOR D'ÁVILA REIS OMETTO STOLF¹
MARIA CLARA PAGANELLI¹
ISABELA SCHULTZ RAMOS DE ANDRADE¹
ELIS FELDSTEIN BOTELHO¹
LIZ FRANCO COSTA²
LIVIA MATIDA GONTIJO LEAL³

1. Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Discente – Residência em Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
3. Docente – Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: *Penfigoide Bolhoso; Pênfigo; Dermatoses Bolhosas Autoimunes.*

DOI

10.59290/1254156299

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As dermatoses bolhosas autoimunes constituem um grupo heterogêneo de afecções de pele e mucosas, caracterizadas pela produção de autoanticorpos dirigidos contra proteínas estruturais da epiderme e da zona da membrana basal. Embora relativamente raras na população geral, essas doenças apresentam potencial de morbidade significativa e, quando não tratadas adequadamente, podem evoluir de forma grave, com risco de óbito (FENG *et al.*, 2025).

Entre as dermatoses bolhosas autoimunes, destacam-se duas entidades clínicas principais: o pênfigo e o penfigoide bolhoso. Apesar de ambas cursarem com formação de bolhas, diferem substancialmente em sua fisiopatologia, alvo antigênico, apresentação clínica, epidemiologia e abordagem terapêutica. A compreensão dessas diferenças é fundamental para o diagnóstico correto e a condução clínica adequada (KASPERKIEWICZ *et al.*, 2017).

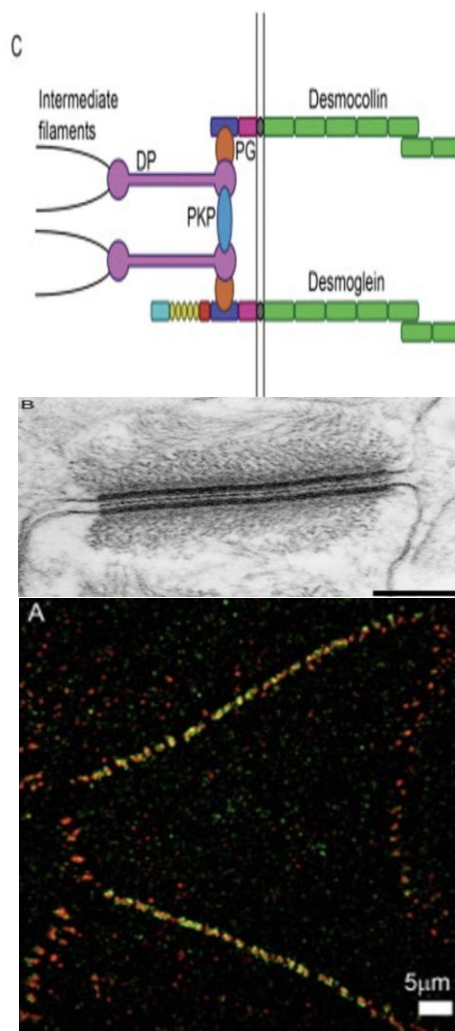
O pênfigo engloba um espectro de doenças mediadas por autoanticorpos contra proteínas dos desmossomos, estruturas responsáveis pela adesão intercelular dos queratinócitos. As formas mais prevalentes são o pênfigo vulgar (PV) e o pênfigo foliáceo (PF). No PV, autoanticorpos anti-desmogleína 3 (Dsg3) e/ou anti-Dsg1 rompem a coesão epidérmica em camadas profundas, gerando bolhas flácidas e erosões dolorosas com frequente acometimento mucoso. No PF, anticorpos anti-Dsg1 comprometem a adesão superficial, resultando em bolhas finas e superficiais restritas à pele (**Figura 30.1**) (AMAGAI; STANLEY, 2012).

O penfigoide bolhoso (PB) é a dermatose bolhosa autoimune mais comum, afetando predominantemente indivíduos idosos. Sua patogênese envolve autoanticorpos contra proteínas dos hemidesmossomos BP180 (colágeno XVII)

e BP230, que resultam em separação da epiderme na zona da membrana basal, com bolhas tensas e pruriginosas (BORRADORI; SONNENBERG, 1999).

Este capítulo tem como objetivo apresentar, de forma sistemática e atualizada, os principais aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos do pênfigo e do penfigoide bolhoso, com base nas evidências científicas mais recentes.

Figura 30.1 Estrutura molecular dos desmossomos e hemidesmossomos, alvos antigênicos nas doenças bolhosas autoimunes



Legenda: A: Microscopia de fluorescência mostrando desmossomos; B: Microscopia eletrônica de transmissão de desmossomo; C: Arquitetura e composição molecular dos desmossomos (DP: desmoplakin; PG: plakoglobina; PKP: plakofilina). **Fonte:** Adaptado de KOWALCZYK; GREEN, 2013.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre janeiro e junho de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e SciELO. Foram utilizados os descritores: *pemphigus vulgaris*, *pemphigus foliaceus*, *bullous pemphigoid*, *autoimmune bullous diseases*, *rituximab*, *dupilumab*. Desta busca foram selecionados 28 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 1997 a 2026; que abordavam epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e/ou tratamento das dermatoses bolhosas autoimunes; estudos do tipo ensaio clínico, revisão sistemática, revisão narrativa e diretrizes clínicas, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente as doenças propostas e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento do pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo e penfigoide bolhoso, com base nas diretrizes internacionais mais recentes da *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) (**Figura 30.2**).

EPIDEMIOLOGIA

Pénfigo

A incidência do pénfigo é variável conforme a região geográfica e o grupo étnico estudado. Estudo francês identificou incidência média anual bruta de 1,85 casos por milhão de habitantes, com idade média ao diagnóstico de

59,4 ± 18,7 anos. Na Alemanha, levantamento baseado em dados de seguros de saúde estimou prevalência de 94,8 pacientes por milhão para o PV e de 10,0 por milhão para o PF (MAGLIE *et al.*, 2023).

Em populações de origem mediterrânea, ashkenazita e do Oriente Médio, a incidência do PV tende a ser substancialmente maior, o que sugere influência de fatores genéticos, em especial polimorfismos nos genes HLA-DRB1 e HLA-DQB1. O PV acomete predominantemente adultos entre a quarta e a sexta décadas de vida, com distribuição semelhante entre os sexos (KRIDIN, 2018).

O Brasil ocupa posição epidemiológica única no contexto do pénfigo foliáceo. O chamado "fogo selvagem" é uma forma endêmica de PF que ocorre em regiões específicas do Centro-Oeste e do Sudeste brasileiro, com cluster familiar e ambiental bem documentado. Acredita-se que fatores ambientais, como a picada do simuliídeo *Simulium nigrimanum*, possam atuar como gatilho em indivíduos geneticamente predispostos. Diferentemente do PV, o fogo selvagem acomete indivíduos mais jovens e sem preferência de faixa etária definida (AOKI *et al.*, 1999; AOKI *et al.*, 2005).

Penfigoide bolhoso

O penfigoide bolhoso é a dermatose bolhosa autoimune mais frequente nos países ocidentais. Acomete predominantemente idosos, com incidência que aumenta progressivamente após os 70 anos. Estimativas europeias apontam incidência de 21 a 43 casos por milhão de habitantes ao ano, e estudos têm demonstrado crescimento significativo dessas taxas nas últimas décadas (SCHMIDT; ZILLIKENS, 2013).

Vários fatores explicam esse aumento: o envelhecimento populacional, a maior prevalência de doenças neurológicas (como doença de

Alzheimer, Parkinson e acidente vascular encefálico), reconhecidamente associadas ao PB, e o uso crescente de medicamentos como as glipitinas (inibidores da DPP-4), fluoroquinolonas e diuréticos de alça. O sexo feminino parece ser levemente mais acometido em algumas coortes (LAMBERTS *et al.*, 2018).

QUADRO CLÍNICO

Pênfigo vulgar

O PV caracteriza-se pelo surgimento de bolhas flácidas, de paredes finas, que se rompem com facilidade ao menor trauma, deixando erosões extensas, dolorosas e de cicatrização lenta. O sinal de Nikolsky é classicamente positivo: a pressão tangencial na pele perilesional ou em áreas aparentemente sãs provoca descolamento epidérmico (MALIK *et al.*, 2021).

O acometimento das mucosas é precoce e frequente, estando presente em até 50 a 70% dos pacientes como manifestação inicial. As erosões orais dolorosas, localizadas principalmente na mucosa jugal, palato e gengiva, costumam preceder as lesões cutâneas em semanas a meses. Outras mucosas podem ser acometidas, incluindo faringe, esôfago, conjuntiva, genitais e nasofaringe (DING *et al.*, 2011).

As lesões cutâneas distribuem-se preferencialmente no tronco, cabeça e dobras, mas podem acometer qualquer região. A ausência de prurido intenso ajuda a diferenciar o PV do PB clinicamente. Nas fases avançadas, a perda de grandes áreas de epiderme pode resultar em infecções secundárias, distúrbios hidroeletrólíticos e sepse (HAMMERS; STANLEY, 2020).

Pênfigo foliáceo

No PF, as bolhas surgem de maneira superficial, na camada granulosa da epiderme, e se rompem tão rapidamente que raramente são vistas em sua forma íntegra. O resultado clínico é

uma erupção crostosa, descamativa e eritematosa, distribuída predominantemente em face (especialmente em região seborreica), tronco superior e couro cabeludo (MAHONEY *et al.*, 1999).

Diferentemente do PV, o PF não provoca acometimento das mucosas, pois a Dsg3 (ausente no alvo antigênico do PF) compensa a perda da Dsg1 nos epitélios mucosos. O sinal de Nikolsky pode estar positivo. Em formas extensas, o fogo selvagem pode evoluir para eritrodermia esfoliativa, com risco de vida (AOKI *et al.*, 2005).

Penfigoide bolhoso

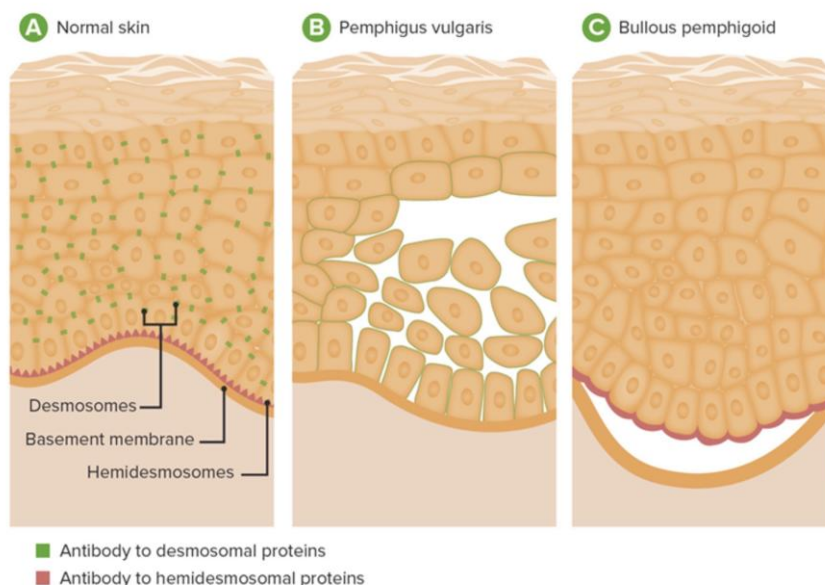
O PB apresenta-se tipicamente com bolhas tensas, de paredes espessas, preenchidas por líquido seroso ou, menos frequentemente, hemorrágico. As lesões surgem sobre base eritematosa ou urticariforme e distribuem-se com preferência pelas dobras (axilares, inguinais), face interna das coxas, abdome e membros (BERNARD; ANTONICELLI, 2017).

O prurido intenso é característico e frequentemente precede o surgimento das bolhas por semanas. O sinal de Nikolsky é negativo no PB, refletindo a posição profunda do plano de clivagem (subepidérmico). O acometimento mucoso ocorre em menos de 20% dos casos, sendo geralmente leve quando presente. Uma fase pré-bolhosa, manifestada apenas por prurido e lesões urticariformes, pode persistir por meses e dificultar o diagnóstico (BORRADORI *et al.*, 2022).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A distinção clínica entre as dermatoses bolhosas é fundamental, mas não deve ser feita exclusivamente com base na apresentação visual. O **Quadro 30.1** sumariza as principais diferenças entre pênfigo vulgar e penfigoide bolhoso.

Figura 30.2 Comparação esquemática entre pele normal, pênfigo vulgar e penfigoide bolhoso, evidenciando os diferentes planos de clivagem



Fonte: Elaborada pelos autores utilizando inteligência artificial generativa.

Quadro 30.1 Características clínicas comparativas entre pênfigo vulgar e penfigoide bolhoso

Característica	Pênfigo vulgar	Penfigoide bolhoso
Tipo de bolha	Flácida, parede fina	Tensa, parede espessa
Sinal de Nikolsky	Positivo	Negativo
Prurido	Leve ou ausente	Intenso, precoce
Acometimento mucoso	Frequente (50–70%)	Raro (<20%)
Faixa etária	4 ^a –6 ^a década	Idosos (>70 anos)
Nível de clivagem	Intraepidérmico	Subepidérmico
Autoanticorpos	Anti-Dsg1 e/ou Anti-Dsg3	Anti-BP180 e/ou Anti-BP230
Mortalidade sem tratamento	Alta	Moderada a alta

Fonte: Adaptado de Di LERNIA *et al.*, 2020.

O diagnóstico diferencial das dermatoses bolhosas autoimunes deve incluir outras afecções, como: dermatite herpetiforme (associada à doença celíaca, com depósitos de IgA granulares nas papilas dérmicas), dermatose por IgA linear (depósitos lineares de IgA na zona da membrana basal), epidermólise bolhosa adquirida (autoanticorpos anti-colágeno VII), eritema multiforme bolhoso e síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SCHMIDT *et al.*, 2015).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das dermatoses bolhosas autoimunes requer a integração de dados clínicos, histopatológicos e imunológicos. Nenhum exame isolado é suficiente para o diagnóstico definitivo, e a correlação entre esses diferentes pilares é essencial (DI LERNIA *et al.*, 2020).

A anamnese deve investigar o tempo de evolução, distribuição das lesões, presença de

prurido, acometimento mucoso, uso de medicamentos e histórico familiar. O exame dermatológico deve avaliar o tipo de bolha (flácida *versus* tensa), sinal de Nikolsky, distribuição das lesões e envolvimento de mucosas (MURRELL *et al.*, 2008).

A biópsia de pele deve ser realizada de uma lesão primária recente (bolha íntegra ou borda ativa de erosão). No pênfigo, observa-se acantólise intraepidérmica com células acantolíticas arredondadas no interior da bolha; em PV a clivagem é suprabasal; em PF é subcorneal. No penfigoide bolhoso, evidencia-se bolha subepidérmica com infiltrado rico em eosinófilos, sem acantólise (SCHMIDT *et al.*, 2015).

A imunofluorescência direta (IFD) é o padrão-ouro: no pênfigo, depósitos intercelulares de IgG e/ou C3 em "favo de mel"; no penfigoide bolhoso, depósitos lineares de IgG e C3 ao longo da membrana basal. O ELISA permite quantificar anti-Dsg1, anti-Dsg3, anti-BP180 e anti-BP230, correlacionando-se com a atividade da doença (ZILLIKENS *et al.*, 1997). A gravidade é estratificada pelos índices PDAI (pênfigo) e BPDAI (penfigoide bolhoso), orientando as decisões terapêuticas (MURRELL *et al.*, 2008; MURRELL *et al.*, 2012).

TRATAMENTO

O tratamento das dermatoses bolhosas autoimunes evoluiu consideravelmente nas últimas décadas. A era da corticoterapia sistêmica isolada, associada a elevadas taxas de comorbidade, cedeu espaço a abordagens mais racionais e personalizadas, incluindo terapias-alvo biológicas (JOLY *et al.*, 2020).

No pênfigo, o rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, representa um avanço paradigmático. Ensaios clínicos demonstraram sua superioridade sobre a prednisona isolada, com maiores taxas de remissão completa sustentada.

O protocolo francês preconiza duas infusões de 1.000 mg com intervalo de 14 dias, seguido de infusões de 500 mg aos 12 e 18 meses, sendo recomendado como primeira linha no pênfigo moderado a grave (JOLY *et al.*, 2017). A prednisona oral (0,5–1,0 mg/kg/dia) continua essencial no manejo agudo, com redução progressiva após controle das lesões. Como alternativas poupadores de corticoide, utilizam-se azatioprina (1–3 mg/kg/dia), micofenolato de mofetila (2–3 g/dia) ou metotrexato (10–25 mg/semana) (KASPERKIEWICZ *et al.*, 2017).

No penfigoide bolhoso, ensaio clínico francês pioneiro demonstrou que o propionato de clobetasol tópico 40 g/dia é equivalente ou superior à prednisona oral 0,5 mg/kg/dia, com perfil de segurança superior, especialmente em idosos. Para doença leve a moderada, o corticoide tópico de alta potência é a opção preferencial; em formas graves, pode ser necessária corticoterapia sistêmica (JOLY *et al.*, 2002). A doxiciclina (100–200 mg/dia), frequentemente associada à niacinamida, é alternativa eficaz em idosos com contraindicações aos corticosteroides (WILLIAMS *et al.*, 2017). Casos refratários podem se beneficiar de omalizumabe (anti-IgE) ou dupilumabe (anti-IL-4Rα), com evidências crescentes na literatura (**Quadro 30.2**) (CAO *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

As dermatoses bolhosas autoimunes representam um grupo de doenças desafiador, exigindo do dermatologista domínio de conceitos imunológicos, proficiência diagnóstica e conhecimento das terapias disponíveis, incluindo as novas moléculas biológicas. O diagnóstico precoce e preciso, com base na integração clínica, histopatológica e imunológica, é o ponto de partida para um manejo eficaz.

A evolução do arsenal terapêutico, especialmente a incorporação do rituximabe no pênfigo e a revalorização dos corticoides tópicos no penfigoide, transformou o prognóstico dessas doenças. A individualização do tratamento, considerando a gravidade, a faixa etária, as comorbidades e a disponibilidade dos fármacos, é

essencial para maximizar os benefícios e minimizar os riscos (JOLY *et al.*, 2017; BORRADORI *et al.*, 2022). Novos estudos e o avanço das terapias biológicas tendem a ampliar ainda mais as opções terapêuticas disponíveis nas próximas décadas.

Quadro 30.2 Algoritmo terapêutico para pênfigo e penfigoide bolhoso conforme gravidade

Doença	Gravidade	Tratamento de 1ª Linha	Adjuvantes
Pênfigo	Leve/moderado	Rituximabe + prednisona oral	Micofenolato ou azatioprina
Pênfigo	Grave/refratário	Rituximabe (doses repetidas) + prednisona	IVIG, imunoabsorção
Pênfigo foliáceo	Leve a moderado	Prednisona oral ± rituximabe	Dapsona, cloroquina
Penfigoide bolhoso	Leve/localizado	Corticoide tópico alta potência	Doxiciclina + niacinamida
Penfigoide bolhoso	Moderado/grave	Corticoide tópico + sistêmico	Metotrexato, azatioprina
Penfigoide bolhoso	Refratário	Dupilumabe, omalizumabe	Benralizumabe (em investigação)

Fonte: Adaptado de JOLY *et al.*, 2020; BORRADORI *et al.*, 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMAGAL, M.; STANLEY, J.R. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 132, p. 776, 2012. doi: 10.1038/jid.2011.390.
- AOKI, V. *et al.* Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, v. 4, p. 61, 1999. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.00833.x.
- AOKI, V. *et al.* Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *Journal of Dermatology*, v. 32, p. 13, 2005. doi: 10.1111/1346-8138.12675.
- BERNARD, P.; ANTONICELLI, F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 18, p. 513, 2017. doi: 10.1007/s40257-017-0264-2.
- BORRADORI, L.; SONNENBERG, A. Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 112, p. 411, 1999. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00546.x.
- BORRADORI, L. *et al.* Updated S2K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 36, p. 1689, 2022. doi: 10.1111/jdv.18220.
- CAO, P. *et al.* Rituximab, omalizumab, and dupilumab treatment outcomes in bullous pemphigoid: a systematic review. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.928621.
- DI LERNIA, V. *et al.* Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: update on diagnosis and treatment. *Dermatology Practical & Conceptual*, v. 10, e2020050, 2020. doi: 10.5826/dpc.1003a50.
- DING, X. *et al.* Mucosal and mucocutaneous pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 64, p. 1031, 2011. doi: 10.1111/1523-1747.ep12337524.
- FENG, X. *et al.* Autoimmune bullous diseases: pathogenesis and clinical management. *Molecular Biomedicine*, v. 6, 2025.
- HAMMERS, C.M.; STANLEY, J.R. Recent advances in understanding pemphigus and bullous pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 140, p. 733, 2020. doi: 10.1016/j.jid.2019.11.005.
- JOLY, P. *et al.* A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *New England Journal of Medicine*, v. 346, p. 321, 2002. doi: 10.1056/NEJMoa011592.
- JOLY, P. *et al.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, randomised trial. *The Lancet*, v. 389, p. 2031, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
- JOLY, P. *et al.* Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 34, p. 1900, 2020. doi: 10.1111/jdv.16752.
- KASPERKIEWICZ, M. *et al.* Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
- KOWALCZYK, A.P.; GREEN, K.J. Structure, function, and regulation of desmosomes. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v. 116, p. 95, 2013. doi: 10.1016/B978-0-12-394311-8.00005-4.
- KRIDIN, K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research*, v. 66, p. 255, 2018. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7.
- LAMBERTS, A. *et al.* Bullous pemphigoid and neurological diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018.
- MAGLIE, R. *et al.* Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159351.
- MAHONEY, M.G. *et al.* Explanations for clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *Journal of Clinical Investigation*, v. 103, p. 461, 1999. doi: 10.1172/JCI5252.
- MALIK, A.M. *et al.* An updated review of pemphigus diseases. *Medicina*, v. 57, 2021. doi: 10.3390/medicina57101080.
- MURRELL, D.F. *et al.* Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 58, p. 1043, 2008. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.012.
- MURRELL, D.F. *et al.* Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 66, p. 479, 2012. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.032.
- SCHMIDT, E. *et al.* S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 13, p. 713, 2015. doi: 10.1111/ddg.12612.
- SCHMIDT, E.; ZILLIKENS, D. Pemphigoid diseases. *The Lancet*, v. 381, p. 320, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4.
- WILLIAMS, H.C. *et al.* Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 389, p. 1630, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30560-3.
- ZILLIKENS, D. *et al.* A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 109, p. 679, 1997. doi: 10.1111/1523-1747.ep12338088.